

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Synflorix suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
Synflorix suspenzija za injiciranje  
Synflorix suspenzija za injiciranje v večodmernem vsebniku (2 odmerka)  
Synflorix suspenzija za injiciranje v večodmernem vsebniku (4 odmerki)

konjugirano, adsorbirano cepivo s pnevmokoknimi polisaharidi

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 odmerek (0,5 ml) vsebuje:

Pnevmokokni polisaharid serotip 1 <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pnevmokokni polisaharid serotip 4 <sup>1,2</sup>	3 mikrograme
Pnevmokokni polisaharid serotip 5 <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pnevmokokni polisaharid serotip 6B <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pnevmokokni polisaharid serotip 7F <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pnevmokokni polisaharid serotip 9V <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pnevmokokni polisaharid serotip 14 <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pnevmokokni polisaharid serotip 18C <sup>1,3</sup>	3 mikrograme
Pnevmokokni polisaharid serotip 19F1,4	3 mikrograme
Pnevmokokni polisaharid serotip 23F <sup>1,2</sup>	1 mikrogram

<sup>1</sup> adsorbiran na aluminijev fosfat 0,5 miligrama Al<sup>3+</sup> v celoti

<sup>2</sup> konjugiran na nosilno beljakovino D (pridobljena iz netipiziranega *Haemophilus influenzae*) 9–16 mikrogramov

<sup>3</sup> konjugiran na nosilno beljakovino tetanusnega toksoida 5–10 mikrogramov

<sup>4</sup> konjugiran na nosilno beljakovino davičnega toksoida 3–6 mikrogramov

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

suspenzija za injiciranje (injekcija)  
Cepivo je motna bela suspenzija.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Aktivna imunizacija proti invazivnim boleznim, pljučnici in akutnim vnetjem srednjega ušesa, ki jih povzroča *Streptococcus pneumoniae* pri dojenčkih in otrocih od 6. tedna do 5. leta starosti. Za informacije o zaščiti pred specifičnimi pnevmokoknimi serotipi glejte poglavji 4.4 in 5.1.

Uporabo cepiva Synflorix je treba določiti na osnovi uradnih priporočil, upošteva je vpliv pnevmokoknih bolezni po starostnih skupinah ter variabilnost epidemiologije na različnih geografskih območjih.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

## Odmerjanje

Shema cepljenja s cepivom Synflorix morajo temeljiti na uradnih priporočilih.

### **Dojenčki od 6 tednov do 6 mesecev starosti**

#### Primarno zaporedje cepljenja s tremi odmerki

Priporočeno zaporedje cepljenja za zagotovitev optimalne zaščite obsega štiri odmerke po 0,5 ml. Primarno zaporedje za dojenčke obsega tri odmerke, pri čemer je prvi odmerek po navadi uporabljen pri 2 mesecih starosti, presledek med odmerki pa je vsaj 1 mesec. Prvi odmerek se lahko da že pri 6 tednih starosti. Obnovitveni (četrti) odmerek je priporočljivo dati vsaj 6 mesecev po zadnjem odmerku primarnega cepljenja in se ga lahko da od 9. meseca starosti dalje (po možnosti med 12. in 15. mesecem starosti) (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

#### Primarno zaporedje cepljenja z dvema odmerkoma

Če je cepivo Synflorix uporabljeno v okviru rutinskega programa cepljenja dojenčkov, je druga možnost uporaba zaporedja s tremi odmerki po 0,5 ml. Prvi odmerek se lahko da že pri 6 tednih starosti, drugi odmerek pa se uporabi 2 meseca pozneje. Obnovitveni (tretji) odmerek je priporočljivo dati vsaj 6 mesecev po zadnjem odmerku primarnega cepljenja in se ga lahko da od 9. meseca starosti dalje (po možnosti med 12. in 15. mesecem starosti) (glejte poglavje 5.1).

### **Nedonošenčki (rojeni med 27 in 36 tedni gestacijske starosti)**

Pri nedonošenčkih, rojenih z vsaj 27 tedni gestacijske starosti, obsega priporočeno imunizacijsko zaporedje štiri odmerke po 0,5 ml. Primarno zaporedje za dojenčke obsega tri odmerke, pri čemer je prvi odmerek uporabljen pri 2 mesecih starosti, presledek med odmerki pa je vsaj 1 mesec. Obnovitveni (četrti) odmerek je priporočljiv vsaj 6 mesecev po zadnjem primarnem odmerku (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

### **Necepljeni dojenčki in otroci $\geq 7$ mesecev starosti**

- Dojenčki, stari od 7 do 11 mesecev: Shema cepljenja mora obsegati 2 primarna odmerka po 0,5 ml z vsaj 1-mesečnim presledkom med odmerkoma. Obnovitveni (tretji) odmerek je priporočljivo dati v drugem letu življenja, vsaj 2 meseca po zadnjem primarnem odmerku.
- Otroci, stari od 12 mesecev do 5 let: Shema cepljenja mora obsegati 2 odmerka po 0,5 ml z vsaj 2-mesečnim presledkom med odmerkoma.

Priporočljivo je, da otroci, ki dobijo prvi odmerek cepiva Synflorix, opravijo celotno cepljenje z njim.

### **Posebne populacije**

Posameznike, ki so dovzetni za invazivne pnevmokokne bolezni zaradi njihovega zdravstvenega stanja (kot je okužba z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV), bolezen srpastih celic ali disfunkcija vranice), se lahko cepi s cepivom Synflorix po zgoraj navedenih shemah cepljenja, vendar je pri otrocih, pri katerih se s cepljenjem prične od 6. tedna do 6. meseca starosti, potrebno uporabiti primarno zaporedje cepljenja s tremi odmerki (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

### **Pediatrična populacija**

Varnost in učinkovitost cepiva Synflorix nista ugotovljeni pri otrocih, starejših od 5 let.

#### Način uporabe

Cepivo je treba injicirati intramuskularno. Pri dojenčkih je najprimernejše mesto za injiciranje anterolateralni del stegna, pri malih otrocih pa deltoidna mišica na nadlahti.

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali katerokoli nosilno beljakovino.

Tako kot druga cepljenja je treba tudi cepljenje s cepivom Synflorix odložiti pri otrocih, ki imajo akutno hudo vročinsko bolezen. Vendar pa naj cepljenja ne bi odložili zaradi blagih okužb, npr. prehlada.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Sledljivost

Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil morata biti jasno zabeležena ime in številka serije uporabljenega zdravila.

#### Pred cepljenjem

Enako kot pri uporabi vseh parenteralnih cepiv mora biti tudi pri dajanju cepiva Synflorix vedno na voljo ustrezna medicinska oskrba in nadzor, če bi se pojavila anafilaktična reakcija, ki je sicer redka.

Med primarnim zaporedjem imunizacije zelo nedonošenih otrok (rojenih  $\leq 28$ . tednom nosečnosti), zlasti tistih z anamnezo respiratorne nezrelosti, je treba upoštevati možnost apneje in potrebo po 48- do 72-urnem respiratornem nadzoru. Ker je korist cepljenja v tej skupini otrok velika, cepljenja ne bi smeli izpustiti ali odložiti.

Cepiva Synflorix nikdar ne smete injicirati intravaskularno ali intradermalno. Podatkov o subkutani uporabi cepiva Synflorix ni.

Po vsakem cepljenju ali celo pred njim se pri otrocih starejših od 2 let lahko pojavi sinkopa (omedlevica), kot psihološki odziv na injiciranje z iglo. Pomembno je zagotoviti ukrepe za preprečitev poškodb v primeru omedlevice.

Tako kot vsa intramuskularno rabljena cepiva je treba tudi Synflorix previdno dajati otrokom s trombocitopenijo ali kakšno motnjo koagulacije, saj se jim lahko po intramuskularnem injiciranju pojavi krvavitev.

#### Informacije o zaščiti, ki jo nudi cepivo

Vedno je treba upoštevati uradna priporočila za imunizacijo proti davici, tetanusu in *Haemophilus influenzae* tipa b.

Na voljo ni zadostnih dokazov, da cepivo Synflorix nudi zaščito pred pnevmokoknimi serotipi, ki jih cepivo ne vsebuje, razen pred navzkrižno reaktivnim serotipom 19A (glejte poglavje 5.1) ali proti netipiziranemu *Haemophilus influenzae*. Cepivo Synflorix ne nudi zaščite proti ostalim mikroorganizmom.

Tako kot velja za vsa cepiva, je mogoče tudi, da cepivo Synflorix proti invazivni pnevmokokni bolezni, pljučnici ali vnetju srednjega ušesa, ki jih povzročajo serotipi v cepivu in navzkrižno reaktivni serotip 19A, ne zaščiti vseh cepljenih oseb. Poleg tega povzročajo vnetje srednjega ušesa in pljučnico še številni drugi mikroorganizmi poleg serotipov *Streptococcus pneumoniae*, ki so v cepivu, zato je pričakovana zaščita pred tema boleznima omejena in bistveno manjša kot zaščita pred invazivno boleznijo, ki jo povzročajo serotipi v cepivu in serotip 19A (glejte poglavje 5.1).

V kliničnih preskušanjih je cepivo Synflorix izzvalo imunski odziv na vseh deset serotipov v cepivu, toda velikost odziva se je med serotipi razlikovala. Funkcionalni imunski odziv na serotipa 1 in 5 je bil manjši kot na vse druge serotipe v cepivu. Ni znano, ali je zaradi manjšega funkcionalnega imunskega

odziva proti serotipoma 1 in 5 zaščitna učinkovitost proti invazivni bolezni, pljučnici ali vnetju srednjega ušesa, ki jih povzročata ta serotipa, manjša (glejte poglavje 5.1).

Za otroke je treba uporabiti takšno odmerno shemo cepiva Synflorix, ki ustreza njihovi starosti na začetku zaporedja cepljenja (glejte poglavje 4.2).

### Imunosupresivna terapija in imunska pomanjkljivost

Otroci z oslajbljeno imunsko odzivnostjo (naj bo zaradi uporabe imunosupresivnih zdravil, genetske motnje, okužbe s HIV, prenatalne izpostavljenosti protiretrovirusnemu zdravljenju in/ali HIV ali drugih vzrokov) se lahko slabše odzovejo na aktivno imunizacijo.

Na voljo so podatki o varnosti in imunogenosti pri dojenčkih, okuženih s HIV (asimptomatski ali z blagimi simptomi po razvrstitvi Svetovne zdravstvene organizacije), pri HIV-negativnih dojenčkih, rojenih HIV-pozitivnim materam, pri otrocih z boleznijo srpastih celic in pri otrocih z disfunkcijo vranice (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Podatkov o varnosti in imunogenosti cepiva Synflorix pri posameznikih z drugo obliko imunske oslabeledosti ni na voljo. Za cepljenje se je treba odločiti individualno (glejte poglavje 4.2).

Uporaba konjugiranega pnevmokoknega cepiva ne nadomesti uporabe 23-valentnih pnevmokoknih polisaharidnih cepiv pri otrocih, starih  $\geq 2$  leti in z boleznimi (na primer boleznijo srpastih celic, asplenijo, okužbo s HIV, kronično boleznijo ali drugo obliko imunske oslabeledosti), zaradi katerih imajo večje tveganje za invazivne bolezni s *Streptococcus pneumoniae*. Kadar koli je to priporočljivo, morajo ogroženi otroci, stari  $\geq 24$  mesecev, ki so že primarno dobili cepivo Synflorix, dobiti 23-valentno pnevmokokno polisaharidno cepivo. Presledek med konjugiranim pnevmokoknim cepivom (Synflorix) in 23-valentnim pnevmokoknim polisaharidnim cepivom ne sme biti krajši kot 8 tednov. Ni podatkov, ali lahko pnevmokokno polisaharidno cepivo zmanjša odzivnost na nadaljnje odmerke pnevmokoknega polisaharidnega ali pnevmokoknega konjugiranega cepiva pri otrocih, ki so že dobili cepivo Synflorix.

### Profilaktična uporaba antipiretikov

Profilaktična uporaba antipiretikov pred dajanjem cepiva ali tik po njem lahko zmanjša incidenco in izrazitost febrilnih reakcij po cepljenju. Klinični podatki pridobljeni s paracetamolom in ibuprofenom kažejo, da profilaktično uporabljeni paracetamol lahko zniža zvišano telesno temperaturo, medtem ko profilaktična uporaba ibuprofena kaže omejen učinek na znižanje zvišane telesne temperature. Klinični podatki kažejo, da paracetamol lahko zmanjša imunski odziv na cepivo Synflorix. Vendar klinični pomen tega opažanja ni znan.

Profilaktična uporaba antipiretikov je priporočena:

- za vse otroke, ki prejemajo cepivo Synflorix sočasno s polnoceličnimi cepivi proti oslovskemu kašlju, zaradi večje možnosti nastanka vročinskih reakcij (glejte poglavje 4.8).
- za otroke s krči ali anamnezo vročinskih krčev.

Antipiretično zdravljenje je potrebno začeti v skladu z lokalnimi smernicami zdravljenja.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Uporaba z drugimi cepivi

Synflorix je mogoče uporabiti sočasno s katerikoli od naslednjih monovalentnih ali kombiniranih cepiv [vključno z DTPa-HBV-IPV/Hib in DTPw-HBV/Hib]: cepivom proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju (brezcelično) (DTPa), cepivom proti hepatitisu B (HBV), inaktiviranim cepivom proti poliu (IPV), cepivom proti *Haemophilus influenzae* tipa b (Hib), cepivom proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju (polnocelično) (DTPw), cepivom proti ošpicam, mumpsu in rdečkam (MMR), cepivom proti varicelli (V), konjugiranim cepivom proti meningokokom serološke skupine C (konjugati CRM<sub>197</sub> in TT), konjugiranim cepivom proti meningokokom serološke skupine A, C, W-

135 in Y (konjugati TT), peroralnim cepivom proti poliu (OPV) in peroralnim cepivom proti rotavirusom. Različna cepiva za injiciranje je treba vedno aplicirati na različnih mestih.

Klinične študije so pokazale, da se imunski odziv na sočasno uporabljena cepiva in njihove varnostne značilnosti niso spremenile. Izjema je odziv na inaktivirano cepivo proti poliovirusu tipa 2, za katero so v različnih študijah dobili nekonsistentne rezultate (serološka zaščita od 78 do 100 %). Poleg tega so za en pnevmokokni serotip (18 C) opazili nižjo geometrijsko sredino koncentracije (GMC - *geometric mean concentration*) protiteles in nižjo geometrijsko sredino titrov na opsonofagocitnem preizkusu (OPA GMT - *opsonophagocytic assay geometric mean titre*), če je bilo cepivo proti meningokokom seroloških skupin A, C, W-135 in Y (konjugat TT) uporabljeno sočasno z obnovitvenim odmerkom cepiva Synflorix v drugem letu življenja pri otrocih, ki so primarno dobili 3 odmerke cepiva Synflorix. Na drugih devet pnevmokoknih serotipov ni bilo vpliva. Opazili so večje nastajanje protiteles proti Hib-TT konjugatu, davičnim in tetanusnim antigenom. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan.

#### Uporaba s sistemskimi imunosupresivnimi zdravili

Tako kot druga cepiva tudi to cepivo pri imunsko oslabeledih bolnikih lahko ne izzove ustreznega odziva.

#### Uporaba s profilaktičnim dajanjem antipiretikov

Klinični podatki kažejo, da profilaktična uporaba paracetamola, ki se uporablja za znižanje stopnje možnih febrilnih reakcij po cepljenju, lahko zmanjša imunski odziv na cepivo Synflorix. Vendar klinični pomen tega opažanja ni znan. Glejte poglavje 4.4.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Synflorix ni namenjen za uporabo pri odraslih. Podatkov o uporabi med nosečnostjo ali dojenjem pri človeku ni. Prav tako ni bilo študij o vplivu na sposobnost razmnoževanja pri živalih.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Podatek ni potreben.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

Varnostna ocena cepiva Synflorix je bila osnovana na kliničnih preskušanjih, ki so obsegala uporabo 63.905 odmerkov cepiva Synflorix pri 22.429 zdravih otrocih in pri 137 nedonošenčkih za primarno cepljenje. Poleg tega je 19.466 otrok in 116 nedonošenčkov v 2. letu življenja dobilo obnovitveni odmerek cepiva Synflorix.

Varnost so ocenili tudi pri 435 predhodno necepljenih otrocih, starih od 2 do 5 let; 285 od teh je prejelo 2 odmerka cepiva Synflorix.

V vseh preskušanjih so cepivo Synflorix uporabljali hkrati s priporočenimi cepivi za otroke.

Pri dojenčkih sta bila najpogostejša neželena učinka po primarnem cepljenju rdečina na mestu injiciranja in razdražljivost: rdečina se je pojavila po približno 41 % vseh odmerkov, razdražljivost pa po približno 55 % vseh odmerkov. Po obnovitvenem cepljenju sta bila najpogostejša neželena učinka bolečina na mestu injiciranja in razdražljivost. Pojavila sta se v približno 51 % oz. 53 %. V večini primerov sta bila učinka blaga do zmerno huda in nista trajala dolgo.

Po nadaljnjih odmerkih primarnega zaporedja cepljenja niso opazili večje incidence ali izrazitosti neželenih reakcij.

Lokalna reaktogenost po primarnem cepljenju je bila pri dojenčkih, mlajših od 12 mesecev, podobna kot pri otrocih, starejših od 12 mesecev, razen glede bolečin na mestu injiciranja; njihova incidenca se je povečevala z naraščajočo starostjo: bolečine so bile navedene pri več kot 39 % dojenčkih, mlajših od 12 mesecev, in pri več kot 58 % otrocih, starejših od 12 mesecev.

Po obnovitvenem cepljenju obstaja pri otrocih, starejših od 12 mesecev, večja verjetnost za reakcije na mestu injiciranja v primerjavi z deleži, opaženimi pri dojenčkih med primarnim zaporedjem cepljenja s cepivom Synflorix.

Po naknadnem cepljenju otrok v starosti od 12 do 23 mesecev so urtikarijo zabeležili pogosteje (občasno) kot pri dojenčkih po primarnem in obnovitvenem cepljenju.

Reaktogenost je bila večja pri otrocih, ki so sočasno dobivali cepivo proti oslovskemu kašlju s celimi celicami. V klinični študiji so otroci dobili ali cepivo Synflorix (n = 603) ali 7-valentno cepivo Prevenar (n = 203) sočasno s cepivom, ki je vsebovalo DTPw. Po primarnem ciklusu cepljenja se je zvišana telesna temperatura  $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$  oziroma  $> 39\text{ }^{\circ}\text{C}$  pojavila pri 86,1 % in 14,7 % otrok, ki so dobili cepivo Synflorix, in pri 82,9 % in 11,6 % otrok, ki so dobili 7-valentno cepivo Prevenar.

Incidenca lokalnih in splošnih neželenih učinkov, zabeleženih v 4 dneh po vsakem odmerku cepiva, je bila v primerjalnih kliničnih študijah podobna kot po cepljenju s 7-valentnim cepivom Prevenar.

#### Tabelarni pregled neželenih učinkov

Neželene učinke (za vse starostne skupine) so razvrstili po pogostnosti.

Pogostnosti so navedene takole:

Zelo pogosti:	( $\geq 1/10$ )
Pogosti:	( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
Občasni:	( $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$ )
Redki:	( $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$ )
Zelo redki	( $< 1/10.000$ )

Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinki</b>
<b>Klinične študije</b>		
Bolezni imunskega sistema	redki	alergijske reakcije (npr. ekcem, alergijski dermatitis, atopični dermatitis)
	zelo redki	angioedem
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	izguba apetita
Psihiatrične motnje	zelo pogosti	razdražljivost
	občasni	nenormalen jok
Bolezni živčevja	zelo pogosti	zaspanost
	redki	konvulzije (vključno s febrilnimi konvulzijami)
Žilne bolezni	zelo redki	Kawasakijeva bolezen
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni	apneja pri zelo nedonošenih otrocih ( $\leq 28$ tednov nosečnosti) (glejte poglavje 4.4)
Bolezni prebavil	občasni	diareja, bruhanje
Bolezni kože in podkožja	občasni	izpuščaj
	redki	urtikarija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	zvišana telesna temperatura $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ rektalno (starost $< 2$ leti), bolečina, pordelost, oteklost na mestu injiciranja

	pogosti	zvišana telesna temperatura > 39 °C rektalno (starost < 2 leti), reakcije na mestu injiciranja, kot je induracija na mestu injiciranja
	občasni	reakcije na mestu injiciranja, kot so hematomi, krvavitev in vozlič
<i>Neželeni učinki, ki so bili dodatno poročani po obnovitvenem cepljenju po primarnem zaporedju cepljenja in/ali cepljenju določene starostne skupine, ki ni zajeta v program cepljenja:</i>		
Bolezni živčevja	občasni	glavobol (starost od 2 do 5 let)
Bolezni prebavil	občasni	navzea (starost od 2 do 5 let)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	zvišana telesna temperatura ≥ 38 °C rektalno (starost od 2 do 5 let)
	občasni	zvišana telesna temperatura > 40 °C rektalno (starost < 2 leti), zvišana telesna temperatura > 39 °C rektalno (starost od 2 do 5 let), reakcije na mestu injiciranja, kot je difuzna oteklost uda v katerega je bilo injicirano cepivo, ki včasih zajame tudi sosednji sklep, srbenje
<b>Izkušnje v obdobju trženja</b>		
Bolezni imunskega sistema	zelo redki	anafilaksija
Bolezni živčevja	redki	hipotonično-hiporesponzivne epizode

#### Posebne populacije

Varnost cepiva Synflorix so ocenili pri 83 HIV-pozitivnih (HIV+/+) dojenčkah (asimptomatski ali z blagimi simptomi po razvrstitvi Svetovne zdravstvene organizacije), pri 101 HIV-negativnemu dojenčku, rojenemu HIV-pozitivni materi (HIV+/-), in pri 50 dojenčkih z boleznijo srpastih celic, ki so prejeli primarno cepljenje. 76 prvih, 96 drugih in 49 tretjih je prejelo obnovitveni odmerek. Varnost cepiva Synflorix so ocenili tudi pri 50 otrocih z boleznijo srpastih celic, ki so začeli cepljenje v starosti od 7 do 11 mesecev (vsi so dobili tudi obnovitveni odmerek), in pri 50 otrocih z boleznijo srpastih celic, ki so začeli cepljenje v starosti od 12 do 23 mesecev. Rezultati kažejo, da sta reaktogenost in varnostni profil cepiva Synflorix v teh skupinah z velikim tveganjem podobna kot pri zdravih otrocih.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Ni opisanih primerov prevelikega odmerjanja.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: cepiva, cepiva proti pnevmokoknim infekcijam. Oznaka ATC: J07AL52



## Epidemiološki podatki

Deseterica pnevmokoknih serotipov v tem cepivu predstavlja glavne patogene serotipe v Evropi in pokriva približno 56 do 90 % invazivnih pnevmokoknih bolezni pri otrocih, mlajših od 5 let. Serotipi 1, 5 in 7F povzročijo v tej starostni skupini od 3,3 do 24,1 % invazivne pnevmokokne bolezni, odvisno od države in proučevanega časovnega obdobja.

Pljučnica različnih etiologij je po vsem svetu eden vodilnih vzrokov obolevnosti in umrljivosti v otroštvu. V prospektivnih študijah je bilo ocenjeno, da je za 30–50 % primerov bakterijskih pljučnic odgovoren *Streptococcus pneumoniae*.

Akutno vnetje srednjega ušesa (*akutni otitis media*) je pogosta otroška bolezen z različnimi etiologijami. Bakterije lahko povzročijo od 60 do 70 % kliničnih primerov akutnega vnetja srednjega ušesa. *Streptococcus pneumoniae* in netipizirani *Haemophilus influenzae* (NTHi) sta po vsem svetu najpogostejša povzročitelja bakterijskega akutnega vnetja srednjega ušesa.

## Učinkovitost v kliničnih študijah

V obsežnem, dvojno slepem, klustersko randomiziranem, kontroliranem kliničnem preskušanju III./IV. faze na Finskem (FinIP), so otroke randomizirali v 4 skupine glede na dve shemi cepljenja [shema primarnega cepljenja z 2 odmerkoma (3. in 5. mesec starosti) ali s 3 odmerki (3., 4. in 5. mesec starosti) in nato obnovitveni odmerek od 11. meseca starosti]; preiskovanci so dobili ali cepivo Synflorix (2/3 klastrov) ali cepivo proti hepatitisu kot kontrolno cepivo (1/3 klastrov). V kohortah, ki niso zajete v program cepljenja, so otroci, v starosti od 7 do 11 mesecev, ob prvem odmerku cepiva dobili cepivo Synflorix ali kontrolno cepivo proti hepatitisu B po primarnem zaporedju z 2 odmerkoma in nato obnovitveni odmerek. Otroci v starosti od 12 do 18 mesecev pa so ob prvem odmerku cepiva dobili 2 odmerka cepiva Synflorix ali kontrolnega cepiva proti hepatitisu A. Povprečno spremljanje za invazivno bolezen in v bolnišnici diagnosticirano pljučnico je trajalo od 24 do 28 mesecev od prvega cepljenja. V gnezdeni študiji so dojenčke spremljali do približno 21. meseca starosti, da so ocenili vpliv na nazofaringealno nosilstvo in zdravniško diagnosticirano akutno vnetje srednjega ušesa po navedbi staršev.

V velikem randomiziranem, dvojno slepem kliničnem preskušanju III. faze (*Clinical Otitis Media and Pneumonia Study - COMPAS*), ki je potekalo v Argentini, Panami in Kolumbiji, so zdravi dojenčki, stari od 6 do 16 tednov, pri 2, 4 in 6 mesecih starosti prejeli ali cepivo Synflorix ali kontrolno cepivo proti hepatitisu B, nato pa pri 15 do 18 mesecih starosti bodisi cepivo Synflorix bodisi kontrolno cepivo proti hepatitisu A.

## Invazivna pnevmokokna bolezen (ki vključuje sepsa, meningitis, bakteriemično pljučnico in bakteriemijo)

### *Učinkovitost v kohorti dojenčkov, ob vključitvi mlajših od 7 mesecev*

Učinkovitost cepiva (UC - Vaccine effectiveness ali vaccine efficacy) je bila dokazana za preprečitev s kulturo potrjene IPB zaradi pnevmokoknih serotipov v cepivu, če so dojenčki dobili cepivo Synflorix po shemi 2+1 ali 3+1 v FinIP bodisi po shemi 3+1 v COMPAS (glejte preglednico 1).

**Preglednica 1: Število primerov IPB s serotipi v cepivu ter učinkovitost cepiva (FinIP in COMPAS) pri dojenčkih, ob vključitvi mlajših od 7 mesecev, ki so prejeli vsaj en odmerek cepiva (v celoti cepljena kohorta dojenčkov)**

Vrsta IPB	FinIP					COMPAS		
	Število primerov IPB			UC (95 % IZ)		Število primerov IPB	UC (95 % IZ)	
	Synflorix Shema 3+1	Synflorix Shema 2+1	Kontrole <sup>(2)</sup>	Shema 3+1	Shema 2+1	Synflorix Shema 3+1	Kontrole	Shema 3+1
	N 10.273	N 10.054	N 10.200			N 11.798	N 11.799	
Serotip IPB cepivu <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)
IPB serotipom 6B	0	0	5	100 % (54,9; 100)	100 % (54,5; 100)	0	2	-
IPB serotipom 14	0	0	4	100 % (39,6; 100)	100 % (43,3; 100)	0	9	100 % (49,5; 100)

IPB invazivna pnevmokokna bolezen

UC učinkovitost cepiva (FinIP – vaccine effectiveness in COMPAS – vaccine efficacy)

N število preiskovancev na skupino

IZ interval zaupanja

- (1) V študiji FinIP so bili med primeri s kulturo potrjene IPB s serotipi v cepivu poleg serotipov 6B in 14 še serotipi 7F (1 primer v klastrih s cepivom Synflorix 2+1), 18C, 19F in 23F (1 primer vsakega v kontrolnih klastrih). V študiji COMPAS so v kontrolni skupini poleg serotipov 6B in 14 odkrili še serotipe 5 (2 primera), 18C (4 primeri) in 23F (1 primer).
- (2) 2 skupini kontrolnih klastrov dojenčkov sta bili obravnavani kumulativno
- (3) vrednost  $p < 0,0001$
- (4) vrednost  $p = 0,0009$
- (5) UC v kohorti ATP je bila 100 % (95 % IZ: 74,3; 100; 0 v primerjavi s 16 primeri)

V FinIP je bila celotna opažena UC proti IPB, potrjeni s kulturo, za shemo 3+1 100 % (95 % IZ: 85,6; 100; 0 v prim. s 14 primeri), za shemo 2+1 85,8 % (95 % IZ: 49,1; 97,8; 2 v prim. s 14 primeri) in ne glede na shemo primarnega cepljenja 93,0 % (95 % IZ: 74,9; 98,9, 2 v prim. s 14 primeri). V študiji COMPAS je bila 66,7 % (95 % IZ: 21,8 ; 85,9 ; 7 v primerjavi z 21 primeri).

#### *Učinkovitost po cepljenju določenih starostnih skupin, ki niso zajete v program cepljenja*

Med 15.447 otroki v kohortah, ki niso zajete v program cepljenja, cepljenih s cepivom Synflorix, ni bilo s kulturo potrjenih primerov IPB, v skupinah, cepljenih s kontrolnim cepivom pa je bilo 5 primerov IPB s serotipi v cepivu (serotipi 4, 6B, 7F, 14 in 19F).

#### Pljučnica

Učinkovitost proti pljučnici so ocenili v študiji COMPAS. Povprečno trajanje spremljanja od drugega tedna po prejetju tretjega odmerka, je bilo 23 mesecev (razpon od 0 do 34 mesecev) v kohorti po protokolu pri vmesni analizi in 30 mesecev (razpon od 0 do 44 mesecev) pri analizi ob koncu študije. Ob koncu obdobja spremljanja kohorte po protokolu je bila povprečna starost 29 mesecev (razpon od 4 do 41 mesecev) pri vmesni analizi in 36 mesecev (razpon od 4 do 50 mesecev) pri analizi ob koncu študije. Delež oseb, ki so prejele poživitveni odmerek v kohorti po protokolu, je bil 92,3 % pri obeh analizah.

Učinkovitost cepiva Synflorix proti prvi epizodi verjetno bakterijsko povzročene pljučnice, dobljene v domačem okolju (CAP – *community acquired pneumonia*), ki se je pojavila od drugega tedna po prejetju tretjega odmerka, je bila dokazana v kohorti po protokolu (vrednost  $p \leq 0,002$ ) pri vmesni analizi (pogojen z dogodkom, primarni cilj).

Verjetno bakterijsko povzročena CAP (B-CAP) je opredeljena kot radiološko potrjeni primeri CAP z bodisi alveolarno konsolidacijo/plevralnim izlivom na rentgenogramu prsnega koša bodisi z nealveolarnimi infiltrati, vendar s C-reaktivnim proteinom (CRP)  $\geq 40$  mg/l.

Učinkovitost cepiva proti B-CAP, ugotovljena pri vmesni analizi, je prikazana spodaj (preglednica 2).

**Preglednica 2: Število in delež preiskovancev s prvo epizodo B-CAP, ki se je pojavila po dveh tednih ali več po cepljenju s tretjim odmerkom cepiva Synflorix ali kontrolnega cepiva ter učinkovitost cepiva (kohorta po protokolu)**

Synflorix N = 10.295		Kontrolno cepivo N = 10.201		Učinkovitost cepiva
n	% (n/N)	n	% (n/N)	
240	2,3 %	304	3,0 %	22,0 % (95 % IZ: 7,7, 34,2)

N število preiskovancev na skupino

n/% število/delež preiskovancev, ki so navedli prvi pojav B-CAP kadar koli od drugega tedna po prejetju tretjega odmerka

IZ interval zaupanja

Vmesna analiza (kohorta po protokolu) je pokazala, da je učinkovitost cepiva proti prvi epizodi CAP z alveolarno konsolidacijo ali plevralnim izlivom (C-CAP, definicija Svetovne zdravstvene organizacije) 25,7 % (95 % IZ: 8,4; 39,6) in proti prvi epizodi klinično sumljivi CAP, napoteni na rentgensko slikanje, 6,7 % (95 % IZ: 0,7; 12,3).

V analizi ob koncu študije (kohorta po protokolu) je bila učinkovitost cepiva (prva epizoda) proti B-CAP 18,2 % (95 % IZ: 4,1; 30,3), proti C-CAP 22,4 % (95 % IZ: 5,7; 36,1) in proti klinično sumljivi CAP, napoteni na rentgensko slikanje, 7,3 % (95 % IZ: 1,6; 12,6). Učinkovitost je bila 100 % (95 % IZ: 41,9; 100) proti bakterijski pljučnici, povzročeni s pnevmokoki, ali empiemu, povzročeni s serotipi, prisotnimi v cepivu. Zaščita proti B-CAP pred požitvenim odmerkom, ob ali po požitvenem odmerku je bila 13,6 % (95 % IZ: -11,3; 33,0) in 21,7 % (95 % IZ: 3,4; 36,5). Za C-CAP je bila 15,1 % (95 % IZ: -15,5; 37,6) in 26,3 % (95 % IZ: 4,4; 43,2).

Upad B-CAP in C-CAP je bil največji pri otrocih, mlajših od 36 mesecev (učinkovitost cepiva je bila 20,6 % (95 % IZ: 6,5; 32,6) in 24,2 % (95 % IZ: 7,4; 38,0)). Rezultati učinkovitosti cepiva pri otrocih, starejših od 36 mesecev, kažejo na upad zaščite. Trajanje zaščite proti B-CAP in C-CAP v starosti nad 36 mesecev še ni bilo ocenjeno.

Zaradi razlik v epidemiologiji pljučnice na različnih geografskih področjih je potrebna previdnost pri interpretaciji rezultatov študije COMPAS, izvedene v Latinski Ameriki.

V študiji FinIP je bila učinkovitost cepiva za zmanjšanje v bolnišnici diagnosticiranih primerov pljučnice (ugotovljene na podlagi kod MKB 10 za pljučnico) 26,7 % (95 % IZ: 4,9, 43,5) pri shemi za dojenčke 3+1 ter 29,3 (95 % IZ 7,5, 46,3) pri shemi za dojenčke 2+1. Pri cepljenju starostnih skupin, ki niso zajete v program cepljenja, je bila učinkovitost cepiva 33,2 % (95 %: 3,0, 53,4) v kohorti od 7 do 11 mesecev in 22,4 % (95 % IZ: -8,7, 44,8) v kohorti od 12 do 18 mesecev.

#### Akutno vnetje srednjega ušesa

S konjugiranimi pnevmokoknimi cepivi, ki vsebujejo beljakovino D, sta bili opravljeni dve študiji učinkovitosti, COMPAS in POET (*Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial*): s cepivom Synflorix oziroma z raziskovalnim 11-valentnim konjugiranim cepivom (ki je dodatno vsebovalo serotip 3).

V študiji COMPAS je bilo v analizo učinkovitosti glede akutnega vnetja srednjega ušesa vključenih 7.214 preiskovancev [celotna cepljena kohorta (TVC – *Total Vaccinated cohort*)]; od tega je bilo 5.989 preiskovancev v kohorti ATP (preglednica 3).

**Preglednica 3: Učinkovitost cepiva proti akutnemu vnetju srednjega ušesa <sup>(1)</sup> v študiji COMPAS**

Vrsta ali vzrok akutnega vnetja srednjega ušesa	Učinkovitost cepiva (95 % IZ)
	ATP <sup>(2)</sup>
Klinično akutno vnetje srednjega ušesa	16,1 % (-1,1, 30,4) <sup>(3)</sup>
Kateri koli serotip pnevmokokov	56,1 % (13,4, 77,8)
10 pnevmokoknih serotipov v cepivu	67,1 % (17,0, 86,9)
Netipizirani <i>Haemophilus influenzae</i> (NTHi)	15,0 % <sup>(4)</sup> (-83,8, 60,7)

IZ interval zaupanja

(1) Prvi pojav

(2) Obdobje spremljanja največ 40 mesecev od 2 tednov po tretjem primarnem odmerku

(3) Ni statistično značilno po vnaprej opredeljenih merilih (enostranski  $p = 0,032$ ). Toda v kohorti TVC je bila učinkovitost cepiva proti prvemu pojavu kliničnega akutnega vnetja srednjega ušesa 19 % (95 % IZ: 4,4, 31,4).

(4) Ni statistično značilno.

V drugem velikem, randomiziranem, dvojno slepem preskušanju (POET), ki je potekalo na Češkem in Slovaškem je 4.907 dojenčkov (kohorta ATP) prejelo bodisi 11-valentno raziskovalno cepivo (11Pn-PD), ki je vsebovalo 10 serotipov cepiva Synflorix (skupaj s serotipom 3, za katerega učinkovitost ni dokazana) ali kontrolno cepivo (cepivo proti hepatitisu A), in sicer po shemi cepljenja 3, 4, 5 in 12-15 mesecev.

Učinkovitost cepiva 11 Pn-PD proti prvemu pojavu akutnega vnetja srednjega ušesa s serotipom v cepivu je bila 52,6 % (95 % IZ: 35,0-65,5). Za serotip specifična učinkovitost proti prvi epizodi akutnega vnetja srednjega ušesa je bila dokazana za serotipe 6B (86,5 %, 95 % IZ: 54,9-96,0), 14 (94,8 %, 95 % IZ: 61,0-99,3), 19F (43,3 %, 95 % IZ: 6,3-65,4) in 23F (70,8 %, 95 % IZ: 20,8-89,2). Za druge serotipe v cepivu je bilo število primerov akutnega vnetja srednjega ušesa premajhno, da bi bilo mogoče sklepati o učinkovitosti. Učinkovitost proti katerikoli epizodi akutnega vnetja srednjega ušesa zaradi kateregakoli pnevmokoknega serotipa je bila 51,5 % (95 % IZ: 36,8-62,9). Učinkovitost cepiva proti prvemu pojavu akutnega vnetja srednjega ušesa z NTHi je bila 31,1 % (95 % IZ: -3,7; 54,2, ni značilno). Učinkovitost proti kateremu koli pojavu akutnega vnetja srednjega ušesa z NTHi je bila 35,3 % (95 % IZ: 1,8, 57,4). Ocenjena učinkovitost cepiva proti katerikoli klinični epizodi vnetja srednjega ušesa, ne glede na etiologijo, je bila 33,6 % (95 % IZ: 20,8-44,3).

Glede na imunološko premoščanje funkcionalnega odziva na cepljenje (OPA) s cepivom Synflorix ter 11-valentne formulacije, uporabljene v POET, je pričakovati, da je zaščitna učinkovitost cepiva Synflorix proti pnevmokoknemu akutnemu vnetju srednjega ušesa podobna.

Ne v preskušanju COMPAS (na podlagi maloštevilnih zabeleženih primerov) ne v preskušanju POET niso opazili večje incidence akutnega vnetja srednjega ušesa zaradi drugih bakterijskih patogenov ali serotipov, ki jih ni v cepivu/s cepivom nepovezanih serotipov.

Učinkovitost proti zdravniško diagnosticiranemu akutnemu vnetju srednjega ušesa po navedbi staršev so raziskali v gnezdeni študiji v okviru preskušanja FinIP. Za ta opazovani dogodek akutnega vnetja srednjega ušesa v kohorti cepljenih dojenčkov je bila učinkovitost cepiva 6,1 % (95 % IZ: -2,7, 14,1) za shemo 3+1 in 7,4 % (95 % IZ: -2,8, 16,6) za shemo 2+1.

#### Vpliv na nazofaringealno nosilstvo

Vpliv cepiva Synflorix na nazofaringealno nosilstvo so raziskali v 2 dvojno slepih, randomiziranih študijah, v katerih so uporabljali neaktivno kontrolo: v gnezdeni študiji FinIP na Finskem (5.023 preiskovancev) in študiji COMPAS (1.700 preiskovancev).

Tako v študiji COMPAS kot v gnezdeni finski študiji je cepivo Synflorix zmanjšalo nosilstvo tipov, ki so v cepivu, z očitnim povečanjem serotipov, ki jih ni v cepivu (izključujoč s cepivom povezane), po obnovitvenem odmerku. Rezultati v nobeni od analiz v študiji COMPAS niso bili statistično značilni. V celoti pa je obstajal trend k zmanjšanju celotnega nosilstva pnevmokokov.

V obeh študijah so zabeležili značilno zmanjšanje individualnih serotipov 6B in 19F. V gnezdeni finski študiji so opazali tudi značilno zmanjšanje individualnih serotipov 14, 23F in, med primarnim zaporedjem cepljenja s 3 odmerki, navzkrižno reaktivnega serotipa 19A.

V klinični študiji so ocenili nazofaringealno nosilstvo pri HIV-pozitivnih dojenčkih (N = 83) in pri HIV-negativnih dojenčkih, rojenih HIV-pozitivnim materam (N = 101), v primerjavi z nosilstvom pri HIV-negativnih dojenčkih, rojenih HIV-negativnim materam (N = 100). Izpostavljenost HIV ali okužba s HIV kot kaže ni spremenila učinka cepiva Synflorix na pnevmokokno nosilstvo do starosti 24–27 mesecev, kar je do 15 mesecev po obnovitvenem cepljenju.

#### Učinkovitost med nadzorom po pridobitvi dovoljenja za promet

V Braziliji so cepivo Synflorix vpeljali v nacionalni program cepljenja (NPC) dojenčkov po shemi 3+1 (v starosti 2, 4 in 6 mesecev ter obnovitveni odmerek pri 12 mesecih) z možnostjo naknadne priključitve programu cepljenja pri otrocih do starosti 2 let. Na podlagi skoraj 3-letnega spremljanja po uvedbi cepiva Synflorix je študija usklajenih primerov in kontrol ugotovila značilno zmanjšanje s kulturo ali PCR potrjene invazivne pnevmokokne bolezni zaradi katerega koli serotipa v cepivu ter invazivne pnevmokokne bolezni zaradi posameznih serotipov 6B, 14 in 19A.

#### **Preglednica 4: Povzetek učinkovitosti cepiva Synflorix za invazivno pnevmokokno bolezen v Braziliji**

Vrste invazivne pnevmokokne bolezni <sup>(1)</sup>	Korigirana učinkovitost <sup>(2)</sup> % (95 % IZ)
Invazivna pnevmokokna bolezen zaradi katerega koli serotipa v cepivu <sup>(3)</sup>	83,8 % (65,9, 92,3)
- Invazivna pljučnica ali bakteriemija	81,3 % (46,9, 93,4)
- Meningitis	87,7 % (61,4, 96,1)
Invazivna pnevmokokna bolezen zaradi posameznih serotipov <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) Invazivna pnevmokokna bolezen, potrjena s kulturo ali PCR

(2) Korigirana učinkovitost pomeni odstotek zmanjšanja invazivne pnevmokokne bolezni v skupini, cepljeni s cepivom Synflorix, v primerjavi z necepljeno skupino upošteva druge vpletene dejavnike.

(3) K analizi so prispevali s kulturo ali PCR potrjeni primeri serotipov 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F in 23F.

(4) Posamezni serotipi, za katere je bila v analizi učinkovitosti dosežena statistična značilnost ob upoštevanju drugih vpletelih dejavnikov (brez korekcije za večkratne primerjave).

Na Finskem je bilo cepivo Synflorix vključeno v NPC po shemi 2+1 pri dojenčkih (v starosti 3 in 5 mesecev in obnovitveni odmerek pri 12 mesecih), brez možnosti naknadne priključitve programu cepljenja. Primerjava pred in po NPC kaže značilno zmanjšanje incidence katere koli s kulturo potrjene invazivne pnevmokokne bolezni, invazivne pnevmokokne bolezni zaradi katerega koli serotipa v cepivu in invazivne pnevmokokne bolezni zaradi serotipa 19A.

**Preglednica 5: Deleži invazivne pnevmokokne bolezni in ustrezna zmanjšanja deležev na Finskem**

Invazivna pnevmokokna bolezen	Incidenca na 100.000 človek-let		Relativno zmanjšanje deleža <sup>(1)</sup> % (95 % IZ)
	Pred NPC	Po NPC	
Katera koli s kulturo potrjena	62,9	12,9	80 % (72, 85)
Povzročena s katerim koli serotipom v cepivu <sup>(2)</sup>	49,1	4,2	92 % (86, 95)
Povzročena s serotipom 19A	5,5	2,1	62 % (20, 85)

(1) Relativno zmanjšanje deleža kaže, koliko se je zmanjšala incidenca invazivne pnevmokokne bolezni pri otrocih v starosti  $\leq 5$  let v kohorti s cepivom Synflorix (spremljani 3 leta po uvedbi NPC) v primerjavi z necepljenima historičnima kohortama, usklajenima po starosti in sezoni (obe spremljani 3 leta pred uvedbo cepiva Synflorix v NPC).

(2) K analizi so prispevali s kulturo potrjeni primeri serotipov 1, 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F in 23F.

V Quebecu (Kanada) so cepivo Synflorix vpeljali v program cepljenja dojenčkov (2 primarna odmerka za dojenčke, mlajše od 6 mesecev, in obnovitveni odmerek po 12 mesecih) po 4,5 letih uporabe 7-valentnega cepiva Prevenar. Po 1,5 letu nadzora po uvedbi cepiva Synflorix in ob več kot 90 % pokritosti starostne skupine, primerne za cepljenje, so opažali zmanjšanje incidence IPB s serotipi v cepivu (v veliki meri zaradi sprememb bolezni s serotipom 7F), brez sočasnega povečanja incidence IPB zaradi serotipov, ki jih ni v cepivu. V celoti je bila incidenca IPB 35/100.000 oseba-let v kohortah, izpostavljenih cepivu Synflorix, in 64/100.000 oseba-let v kohortah, izpostavljenih 7-valentnemu cepivu Prevenar; razlika je statistično značilna ( $p = 0,03$ ). Na podlagi takšnih opazovalnih študij ni mogoče neposredno sklepati o vzroku in posledici.

Podatki o imunogenosti

Imunološka neinferiornost v primerjavi s 7-valentnim cepivom Prevenar

V skladu s priporočili Svetovne zdravstvene organizacije je ocena potencialne učinkovitosti proti invazivni pnevmokokni bolezni pred pridobitvijo dovoljenja za promet temeljila na primerjavi imunskega odziva na sedem serotipov, ki so skupni cepivu Synflorix in drugemu pnevmokoknemu konjugiranemu cepivu, katerega zaščitna učinkovitost je bila predhodno ocenjena (tj. 7-valentno cepivo Prevenar). Izmerjeni so bili tudi imunski odzivi na dodatne tri serotipe v cepivu Synflorix.

V neposrednih primerjalnih študijah z odobrenim 7-valentnim cepivom Prevenar, so z meritvami z ELISA dokazali neinferiornost imunskega odziva na cepivo Synflorix za vse serotipe, razen za serotipa 6B in 23F (zgornja meja 96,5 % IZ okrog razlike med skupinama  $> 10$  %) (preglednica 6). Prag protiteles (tj. 0,20  $\mu\text{g/ml}$ ) za serotipa 6B oziroma 23F je en mesec po tretjem odmerku cepiva Synflorix doseglo 65,9 % oziroma 81,4 % dojenčkov, cepljenih pri 2, 3 in 4 mesecih; po treh odmerkih 7-valentnega cepiva Prevenar je bil ta delež 79,0 % oziroma 94,1 %. Klinični pomen teh razlik ni jasen, kajti v dvojno slepi, klustersko randomizirani klinični študiji je bilo cepivo Synflorix učinkovito proti IPB, ki jo je povzročil serotip 6B (glejte preglednico 1).

Odstotki cepljenih, ki so dosegli prag za dodatne tri serotipe v cepivu Synflorix (1, 5 in 7F), so bili 97,3 %, 99,0 % in 99,5 % in so bili vsaj tako dobri kot agregirani odziv proti 7 pogostim serotipom s 7-valentnim cepivom Prevenar (95,8 %).

**Preglednica 6: Primerjalna analiza 7-valentnega cepiva Prevenar in cepiva Synflorix po odstotkih preiskovancev, ki so imeli en mesec po 3. odmerku koncentracijo protiteles  $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$**

Protitelo	Synflorix		7-valentni Prevenar		Razlika v % $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ (7-valentni Prevenar minus Synflorix)	
	N	%	N	%	%	96,5 % IZ

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

Postprimarna geometrijska sredina koncentracij (GMC – *geometric mean concentrations*) protiteles, ki jih je proti sedmim skupnim serotipom izzvalo cepivo Synflorix, je bila nižja, kot po 7-valentnem cepivu Prevenar. Predobnovitvena GMC (8 do 12 mesecev po zadnjem primarnem odmerku) je bila za obe cepivi na splošno podobna. Po obnovitvenem odmerku je bila GMC, ki jih je izzvalo cepivo Synflorix, nižja za večino serotipov, skupnih s 7-valentnim cepivom Prevenar.

Ista študija je pokazala, da cepivo Synflorix izzove nastanek funkcionalnih protiteles proti vsem serotipom v cepivu. En mesec po tretjem odmerku je titer OPA  $\geq 8$  proti vsakemu od sedmih skupnih serotipov doseglo od 87,7 % do 100 % preiskovancev, cepljenih s cepivom Synflorix, in od 92,1 % do 100 % preiskovancev, cepljenih s 7-valentnim cepivom Prevenar. Kar zadeva odstotek preiskovancev s titrom OPA  $\geq 8$ , je bila razlika med cepivoma  $< 5$  % za vse skupne serotipe, vključno s 6B in 23F. Postprimarna in poobnovitvena geometrijska sredina titrov (GMT – *geometric mean titres*) protiteles OPA, ki jih je proti sedmim skupnim serotipom izzvalo cepivo Synflorix, je bila – z izjemo serotipa 19F – nižja kot s 7-valentnim cepivom Prevenar.

Po primarnem ciklusu cepljenja s cepivom Synflorix je titre OPA  $\geq 8$  proti serotipom 1, 5 in 7F doseglo 65,7 %, 90,9 % in 99,6 % cepljenih, po obnovitvenem odmerku pa 91,0 %, 96,3 % in 100 %. Odziv OPA na serotipa 1 in 5 je bil manjši kot odziv proti vsakemu od drugih serotipov. Ni znano, kaj ti izsledki pomenijo za zaščitno učinkovitost. Odziv na serotip 7F je bil v enakem območju kot za sedem serotipov, skupnih obema cepivoma.

Dokazano je bilo tudi, da cepivo Synflorix inducira imunski odziv na navzkrižno reaktivni serotip 19A pri 48,8 % (95 % IZ: 42,9, 54,7) cepljenih, ki dosežejo titer OPA  $\geq 8$  en mesec po obnovitvenem odmerku.

Uporaba četrtega odmerka (obnovitvenega odmerka) v drugem letu življenja je izzvala anamnističen odziv protiteles, merjeno z ELISA in OPA, za serotipe v cepivu in navzkrižno reaktivni serotip 19A, kar dokazuje indukcijo imunskega spomina po primarnem ciklusu s tremi odmerki.

#### Dodatni podatki o imunogenosti

##### *Dojenčki od 6 tednov do 6 mesecev starosti*

##### *Primarno zaporedje cepljenja s 3 odmerki*

V kliničnih študijah so ocenili imunogenost cepiva Synflorix po primarnem zaporedju cepljenja s 3 odmerki (6941 preiskovancev) po različnih razporedih cepljenja (vključujoč pri 6-10-14 tednih ali pa 2-3-4, 3-4-5 ali 2-4-6 mesecih starosti) in po četrtem (obnovitvenem) odmerku (5645 preiskovancev), danemu vsaj 6 mesecev po zadnjem odmerku primarnega cepljenja in od starosti 9 mesecev dalje. Na splošno so pri različnih časovnih razporedih opažali primerljive odzive na cepivo, čeprav so bili imunski odzivi pri razporedu 2-4-6 mesecev nekoliko večji.

##### *Primarno zaporedje cepljenja z 2 odmerkoma*

V kliničnih študijah so ocenili imunogenost cepiva Synflorix po primarnem zaporedju cepljenja z 2 odmerkoma (470 preiskovancev) po različnih razporedih cepljenja (vključujoč pri 6-14 tednih, 2-4 ali 3-5 mesecih starosti) in po tretjem (obnovitvenem) odmerku (470 preiskovancev), danemu vsaj 6 mesecev po zadnjem odmerku primarnega cepljenja in od starosti 9 mesecev dalje.

S klinično študijo so ocenili imunogenost cepiva Synflorix po primarnem cepljenju z 2 odmerkoma ali 3 odmerki v štirih evropskih državah. Čeprav se odstotek preiskovancev s koncentracijo protiteles  $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$  (ELISA) med skupinama ni bistveno razlikoval, so bili odstotki preiskovancev za serotipa 6B in 23F manjši kot za ostale serotipe v cepivu (preglednica 7 in preglednica 8). Za serotipe 6B, 18C in 23F je bil med preiskovanci, ki so primarno dobili 2 odmerka, manjši odstotek takšnih s titri OPA  $\geq 8$  (74,4 %, 82,8 %, 86,3 % po serotipih), kot med preiskovanci, ki so primarno dobili 3 odmerke (88,9 %, 96,2 %, 97,7 % po serotipih). V celoti je bilo trajanje imunskega odziva do obnovitvenega odmerka pri 11 mesecih starosti nižje med preiskovanci, ki so primarno dobili 2 odmerka. Pri obeh časovnih razporedih so zabeležili odziv na obnovitveni odmerek za vsak serotip v cepivu (preglednica 7 in preglednica 8), kar kaže na imunološko pripravo. Po obnovitvenem odmerku je bil odstotek preiskovancev s titri OPA  $\geq 8$  manjši med tistimi, ki so dobili 2 odmerka, kot med tistimi, ki so primarno dobili 3 odmerke za serotipa 5 (87,2 % v primerjavi s 97,5 %) in 6B (81,1 % v primerjavi z 90,3 %). Ostali odzivi so bili primerljivi.

**Preglednica 7: Odstotek preiskovancev, ki so prejeli primarno 2 odmerka, s koncentracijo protiteles  $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$  en mesec po prvem odmerku in en mesec po obnovitvenemu odmerku**

Protitelo	$\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ (ELISA)					
	Po prvem odmerku			Po obnovitvenemu odmerku		
	%	95% IZ		%	95% IZ	
proti-1	97,4	93,4	99,3	99,4	96,5	100
proti-4	98,0	94,4	99,6	100	97,6	100
proti-5	96,1	91,6	98,5	100	97,6	100
proti-6B	55,7	47,3	63,8	88,5	82,4	93,0
proti-7F	96,7	92,5	98,9	100	97,7	100
proti-9V	93,4	88,2	96,8	99,4	96,5	100
proti-14	96,1	91,6	98,5	99,4	96,5	100
proti-18C	96,1	91,6	98,5	100	97,7	100
proti-19F	92,8	87,4	96,3	96,2	91,8	98,6
proti-23F	69,3	61,3	76,5	96,1	91,7	98,6

**Preglednica 8: Odstotek preiskovancev, ki so prejeli primarno 3 odmerke, s koncentracijo protiteles  $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$  en mesec po prvem odmerku in en mesec po obnovitvenemu odmerku**

Protitelo	$\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ (ELISA)					
	Po prvem odmerku			Po obnovitvenemu odmerku		
	%	95% IZ		%	95% IZ	
proti-1	98,7	95,3	99,8	100	97,5	100
proti-4	99,3	96,4	100	100	97,5	100
proti-5	100	97,6	100	100	97,5	100
proti-6B	63,1	54,8	70,8	96,6	92,2	98,9
proti-7F	99,3	96,4	100	100	97,5	100
proti-9V	99,3	96,4	100	100	97,5	100
proti-14	100	97,6	100	98,6	95,2	99,8
proti-18C	99,3	96,4	100	99,3	96,3	100
proti-19F	96,1	91,6	98,5	98,0	94,2	99,6
proti-23F	77,6	70,2	84,0	95,9	91,3	98,5

Za navzkrižno reaktivni serotip 19A so opazili podobno geometrično sredino koncentracije protiteles z ELISA po primarnem cepljenju in po obnovitvenem odmerku za shemo z 2 odmerkoma (0,14  $\mu\text{g/ml}$  (95 % IZ: 0,12, 0,17) in 0,73  $\mu\text{g/ml}$  (95 % IZ: 0,58, 0,92)) ter shemo s 3 odmerki (0,19  $\mu\text{g/ml}$  (95 % IZ: 0,16, 0,24) in 0,87  $\mu\text{g/ml}$  (95 % IZ: 0,69, 1,11)). Odstotek preiskovancev s titri OPA  $\geq 8$  in geometrijsko sredino titrov opaženo po primarnem cepljenju in po obnovitvenem odmerku je bil ob shemi z 2 odmerkoma nižji kot ob shemi s 3 odmerki. Pri obeh shemah so opazili odziv na obnovitveni odmerek, ki kaže na imunološko pripravo.

Klinične posledice manjšega poprimarnega in poobnovitvenega imunskega odziva po primarnem razporedu z 2 odmerkoma niso znane.



V klinični študiji v Južni Afriki so ocenili imunogenost cepiva Synflorix pri otrocih, ki so opravili primarno cepljenje s 3 odmerki (v starosti 6, 10 in 14 tednov) ali z 2 odmerkoma (v starosti 6 in 14 tednov) in so prejeli obnovitveni odmerek v starosti od 9 do 10 mesecev. Po primarnem cepljenju je bil delež otrok, ki so dosegli prag protiteles in titre OPA  $\geq 8$ , za serotipe v cepivu podoben tako po cepljenju z 2 odmerkoma kot po cepljenju s 3 odmerki; izjema je bil nižji delež OPA za serotip 14. GMC protiteles in GMT OPA so bili po cepljenju z 2 odmerkoma nižji za večino serotipov v cepivu. Za navzkrižno reaktivni serotip 19A je po primarnem cepljenju podoben delež otrok v obeh skupinah dosegel prag protiteles in titre OPA  $\geq 8$  ter GMC protiteles in GMT OPA.

V celoti je bilo trajanje imunskih odzivov pred obnovitvenim odmerkom v skupini, primarno cepljeni z 2 odmerkoma, manjše kot v skupini, primarno cepljeni s 3 odmerki, za večino serotipov v cepivu, za serotip 19A pa je bila podobna.

#### *Obnovitveni odmerek v starosti od 9 do 10 mesecev*

V študiji v Južni Afriki je obnovitveni odmerek, uporabljen v starosti od 9 do 10 mesecev, povzročil izrazito povečanje GMC protiteles in GMT OPA za vse serotipe v cepivu in za serotip 19A tako med otroki, primarno cepljenimi z 2 odmerkoma, kot med otroki, primarno cepljenimi s tremi odmerki; to kaže na imunološko pripravo (priming).

#### *Obnovitveni odmerek v starosti od 9 do 12 mesecev v primerjavi z odmerkom v starosti od 15 do 18 mesecev*

V klinični študiji v Indiji so ocenili obnovitveni odmerek, uporabljen pri 66 otrocih v starosti od 9 do 12 mesecev in pri 71 otrocih v starosti od 15 do 18 mesecev, ki so opravili primarno cepljenje v starosti 6, 10 in 14 tednov; izsledki niso pokazali razlike med skupinama, kar zadeva GMC protiteles. Za večino serotipov v cepivu in za serotip 19A so ugotovili višje GMT OPA v skupini, ki je obnovitveni odmerek prejela v starosti od 15 do 18 mesecev, toda klinični pomen tega opažanja ni znan.

#### *Imunski spomin*

Med spremljanjem v evropski študiji, ki je ocenjevala primarno cepljenje po shemi z 2 in 3 odmerki, so prisotnost protiteles pri 36 do 46 mesecih starosti dokazali pri preiskovancih, ki so prejeli primarno zaporedje z 2 odmerkoma in nato obnovitveni odmerek; vsaj 83,7 % preiskovancev je ostalo seropozitivnih za serotipe v cepivu in za navzkrižno reaktivni serotip 19A. Med preiskovanci, ki so prejeli primarno zaporedje s 3 odmerki in nato obnovitveni odmerek, je ostalo za serotipe v cepivu seropozitivnih vsaj 96,5 % preiskovancev, za serotip 19A pa 86,4 %. Po enkratnem odmerku cepiva Synflorix, uporabljenem v 4. letu življenja kot provokacijski odmerek, je bil večkratnik povečanja geometrične sredine koncentracije protiteles z ELISA in geometrične sredine titra OPA pred in po cepljenju med preiskovanci, ki so primarno dobili 2 odmerka, podoben kot med tistimi, ki so primarno dobili 3 odmerke. Ti rezultati kažejo imunološki spomin za vse serotipe v cepivu in za navzkrižno reaktivni serotip 19A pri preiskovancih, ki so dobili primarno cepljenje.

#### *Necepljeni dojenčki in otroci $\geq 7$ mesecev starosti*

Imunske odzive izzvane s cepivom Synflorix pri predhodno necepljenih starejših otrocih so ocenili v treh kliničnih študijah.

Prva klinična študija je ocenila imunske odzive za serotipe v cepivu in navzkrižno reaktivni serotip 19A pri otrocih v starosti od 7 do 11 mesecev, od 12 do 23 mesecev in od 2 do 5 let:

- Otroci, stari od 7 do 11 mesecev, so dobili 2 primarna odmerka, ki jim je sledil obnovitveni odmerek v drugem letu življenja. Imunski odzivi po obnovitvenem odmerku so bili v tej starostni skupini na splošno podobni kot po obnovitvenem odmerku pri dojenčkih, ki so primarno dobili 3 odmerke do 6. meseca starosti.

- Pri otrocih, starih od 12 do 23 mesecev, je bil imunski odziv dosežen z dvema odmerkoma, primerljiv odzivu doseženem po treh odmerkih pri dojenčkih, mlajših od 6 mesecev, razen za serotipa v cepivu 18C in 19F in serotip 19A, za katere so bili odzivi večji pri otrocih v starosti od 12 do 23 mesecev.
- Pri otrocih, starih od 2 do 5 let, ki so dobili 1 odmerek, so bile GMC protiteles z ELISA podobne za 6 serotipov v cepivu in za serotip 19A v primerjavi s tistimi doseženimi po shemi cepljenja s 3 odmerki pri dojenčkih mlajših od 6 mesecev, medtem ko so bile za 4 serotipe v cepivu nižje (serotipi 1, 5, 14 in 23F). GMT OPA so bile po enkratnem odmerku podobne ali višje kot po primarnem cepljenju dojenčkov mlajših od 6 mesecev s 3 odmerki, razen za serotip 5.

V drugi klinični študiji je skupina v starosti od 12 do 20 mesecev prejela dva odmerka. Čez štiri mesece so prejeli en odmerek, ki je izzval izrazit porast ELISA GMC in GMT OPA (če primerjamo odziv pred in po zadnjem odmerku); to kaže, da dva naknadna odmerka zagotavljata ustrezno pripravo (priming).

Tretja klinična študija je pokazala, da je uporaba 2 odmerkov v presledku 2 mesecev in z začetkom v starosti od 36 do 46 mesecev povzročila višje GMC protiteles z ELISA in GMT OPA za vsakega od serotipov v cepivu in za navzkrižno reaktivni serotip 19A, kot so bile ugotovljene en mesec po primarnem cepljenju s 3 odmerki. Delež preiskovancev s koncentracijo protiteles z ELISA  $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$  ali titrom OPA  $\geq 8$  za vsakega od serotipov v cepivu je bil v skupini z naknadnim cepljenjem primerljiv ali večji kot med dojenčki, primarno cepljenimi s 3 odmerki.

Dolgotrajna prisotnost protiteles po uporabi primarnega zaporedja in obnovitvenega odmerka pri dojenčkih ali po primarno 2 odmerkih pri starejših otrocih ni raziskana.

Klinična študija je pokazala, da je mogoče cepivo Synflorix varno uporabiti za obnovitveni odmerek v drugem letu življenja pri otrocih, ki so dobili 3 primarne odmerke 7-valentnega cepiva Prevenar. Ta študija je pokazala, da so imunski odzivi proti 7 pogostim serotipom primerljivi odzivom, ki jih izzove obnovitveni odmerek 7-valentnega cepiva Prevenar. Toda otroci, ki dobijo 7-valentno cepivo Prevenar za primarno zaporedje, ne bodo imeli priprave proti dodatnim serotipom, ki jih vsebuje cepivo Synflorix (1, 5, 7F). Zato pri otrocih v tej starostni skupini ni mogoče napovedati stopnje in trajanja zaščite pred invazivno pnevmokokno boleznijo in vnetjem srednjega ušesa zaradi teh treh serotipov po enem samem odmerku cepiva Synflorix.

#### Podatki o imunogenosti pri nedonošenčkih

Imunogenost cepiva Synflorix pri zelo nedonošenih (gestacijska starost od 27 do 30 tednov) (n = 42), nedonošenih (gestacijska starost od 31 do 36 tednov) (n = 82) in donošenih (gestacijska starost > 36 tednov) (n = 132) dojenčkih so ocenili po ciklusu primarnega cepljenja s 3 odmerki pri 2, 4 in 6 mesecih starosti. Imunogenost po četrtem (obnovitvenem) odmerku pri 15 do 18 mesecih starosti so ocenili pri 44 zelo nedonošenih, 69 nedonošenih in 127 donošenih dojenčkih.

En mesec po primarnem cepljenju (tj. po tretjem odmerku) je vsaj 92,7 % preiskovancev doseglo koncentracijo protiteles z ELISA  $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$  in vsaj 81,7 % je doseglo titre OPA  $\geq 8$  za vse serotipe v cepivu, razen za serotip 1 (vsaj 58,8 % s titri OPA  $\geq 8$ ). Pri vseh dojenčkih so ugotovili podobne GMC protiteles in GMT OPA, razen nižjih GMC protiteles za serotipe 4, 5, 9V in navzkrižno reaktivni serotip 19A pri zelo nedonošenih in serotip 9V pri nedonošenih ter nižjega GMT OPA za serotip 5 pri zelo nedonošenih. Klinični pomen teh razlik ni znan.

En mesec po obnovitvenem odmerku je bilo povečanje GMC protiteles z ELISA in GMT OPA opazno za vse serotipe v cepivu in za navzkrižno reaktivni serotip 19A, kar kaže imunološki spomin. Podobne GMC protiteles in GMT OPA so ugotovili pri vseh dojenčkih, razen manjšega GMT OPA za serotip 5 pri zelo nedonošenih dojenčkih. V celoti je, za vse serotipe v cepivu, vsaj 97,6 % preiskovancev doseglo koncentracijo protiteles z ELISA  $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$  in vsaj 91,9 % jih je doseglo titre OPA  $\geq 8$ .

#### Imunogenost v posebnih populacijah

*HIV-pozitivni (HIV+/+) dojenčki in HIV-negativni dojenčki, rojeni HIV-pozitivnim materam (HIV+/-)*

V klinični študiji v Južni Afriki so imunogenost cepiva Synflorix, uporabljenega za primarno cepljenje s 3 odmerki (pri 6, 10 in 14 tednih starosti), ki mu je sledil obnovitveni odmerek (pri 9 do 10 mesecih starosti), ocenili pri 70 HIV-pozitivnih (HIV+/+) dojenčkih, pri 91 HIV-negativnih dojenčkih, rojenih HIV-pozitivnim materam (HIV+/-), in pri 93 HIV-negativnih dojenčkih, rojenih HIV-negativnim materam (HIV-/-). Vključeni so bili le dojenčki s HIV+/+, ki so bili po razvrstitvi Svetovne zdravstvene organizacije v 1. (asimptomatski) ali 2. (blagi simptomi) stadiju.

Za večino serotipov v cepivu primerjava skupin ni pokazala nobene razlike v imunskem odzivu po primarnem cepljenju med skupinama HIV+/+ in HIV-/- ali med skupinama HIV+/- in HIV-/-, razen trenda k nižjemu odstotku preiskovancev z doseženimi titri OPA  $\geq 8$  in nižjo geometrično sredino titrov OPA v skupini HIV+/+. Klinični pomen tega nižjega odziva OPA po primarnem cepljenju ni znan. Za navzkrižno reaktivni serotip 19A rezultati niso pokazali nobene razlike v geometrični sredini koncentracij protiteles z ELISA ali geometrične sredine titrov OPA med skupinami.

Obnovitveni odmerek cepiva Synflorix je pri HIV+/+ in HIV+/- dojenčkih povzročil močno povečanje geometrične sredine koncentracij protiteles z ELISA in geometrične sredine titrov OPA za vse serotipe v cepivu in za serotip 19A; to kaže na doseženo imunološko pripravo (priming). Za večino serotipov v cepivu in za serotip 19A primerjava skupin po obnovitvenem odmerku ni pokazala razlik v geometrični sredini koncentracije protiteles z ELISA ali geometrične sredine titrov OPA med skupinama HIV+/+ in HIV-/- ter med skupinama HIV+/- in HIV-/-.

Rezultati za protein D so med skupinami pokazali podobne imunske odzive po primarnem cepljenju in po obnovitvenem odmerku.

V vseh skupinah je bilo opaženo trajanje imunskega odziva pri starosti 24–27 mesecev, kar je do 15 mesecev po obnovitvenem cepljenju.

*Otroci z boleznijo srpastih celic*

V klinični študiji v Burkin Faso so ocenili imunogenost cepiva Synflorix pri 146 otrocih z boleznijo srpastih celic (boleznijo hemoglobina SS, boleznijo hemoglobina SC ali talasemijo  $\beta$ ) v primerjavi s 143 starostno usklajenimi otroci brez boleznijo srpastih celic. Med otroci z boleznijo srpastih celic je 48 otrok, mlajših od 6 mesecev, prejelo primarno cepljenje pri 8, 12 in 16 tednih starosti ter obnovitveni odmerek pri 9 do 10 mesecih starosti, 50 otrok v starosti od 7 do 11 mesecev in 48 otrok v starosti od 12 do 23 mesecev je začelo naknadno cepljenje skladno s svojo starostjo. Kot kaže, bolezen srpastih celic ne vpliva na imunski odziv na cepivo Synflorix za kateri koli serotip v cepivu, niti za serotip 19A ali protein D.

*Otroci z disfunkcijo vranice*

Imunogenost in varnost cepiva Synflorix so ocenili pri omejenem številu cepljenih ali necepljenih posameznikov s kongenitalno ali pridobljeno asplenijo, disfunkcijo vranice, pomanjkanjem komplementa: 6 posameznikov je bilo starih 2-5 let in 40 posameznikov 6-17 let (cepivo Synflorix je indicirano do 5. leta starosti). V tej študiji se je cepivo Synflorix izkazalo za imunogeno. Opazili niso nobenih novih težav z varnostjo.

*Imunogenost cepiva Synflorix, ki vsebuje konzervans 2-fenoksietanol (2-PE)*

Imunogenost cepiva Synflorix s konzervansom 2-PE (v vsebniku s 4 odmerki) so ocenili pri zdravih dojenčkih, cepljenih v starosti 6, 10 in 18 tednov, in jo primerjali z imunogenostjo pri dojenčkih, ki so prejeli cepivo Synflorix brez dodanega konzervansa (160 vključenih preiskovancev na skupino).

Imunske odzive so primerjali glede neinferiornosti na osnovi razmerja GMC protiteles (GMC skupine, ki je prejela cepivo Synflorix brez 2-PE, napram GMC skupine, ki je prejela cepivo Synflorix z 2-PE) za vsakega izmed 10 serotipov v cepivu in za navzkrižno reaktivni serotip 19A.

Neinferiornost je bila dokazana za vsakega izmed 10 serotipov v cepivu in za serotip 19A, ker je bila zgornja meja 2-stranskega 95 % IZ za razmerje GMC protiteles nižja od 2. Poleg tega je bila GMT OPA v obeh skupinah v enakem razponu.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti pri enkratnem in ponavljajočih se odmerkih, študije z 11-valentno formulacijo, ki je reprezentativna cepivu Synflorix, ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Enoodmerni vsebnik in vsebnik z 2 odmerkoma  
natrijev klorid  
voda za injekcije

Vsebnik s 4 odmerki  
natrijev klorid  
2-fenoksietanol  
voda za injekcije

Za adsorbente glejte poglavje 2.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti cepiva ne smete mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Enoodmerni vsebnik in vsebnik z 2 odmerkoma  
4 leta

Vsebnik s 4 odmerki  
3 leta

Večodmerna viala po prvem odprtju:

Viala z 2 odmerkoma

Po prvem odprtju vial z 2 odmerkoma je priporočljivo, da cepivo uporabite takoj. Če ni uporabljeno takoj, ga je treba shraniti v hladilniku (2 °C – 8 °C). Če ni porabljeno v 6 urah, ga morate zavreči.

Viala s 4 odmerki

Po prvem odprtju vial s 4 odmerki je cepivo lahko shranjeno v hladilniku (2 °C – 8 °C) največ 28 dni. Če ni porabljeno v 28 dneh, ga morate zavreči.

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

##### Večodmerna viala

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju cepiva glejte poglavje 6.3.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

##### Napolnjena injekcijska brizga

0,5 ml suspenzije v napoljnjeni injekcijski brizgi (iz stekla tipa I) za 1 odmerek z batnim zamaškom (iz butilne gume), z iglami ali brez njih. Velikost pakiranja 1, 10 ali 50.

##### Viala

0,5 ml suspenzije v viali (iz stekla tipa I) za 1 odmerek z zamaškom (iz butilne gume). Velikost pakiranja 1, 10 ali 100.

##### Večodmerna viala

1 ml suspenzije v viali (iz stekla tipa I) za 2 odmerka z zamaškom (iz butilne gume). Velikost pakiranja 100.

2 ml suspenzije v viali (iz stekla tipa I) za 4 odmerke z zamaškom (iz butilne gume). Velikost pakiranja 10 ali 100.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

##### Napolnjena injekcijska brizga

Med shranjevanjem napolnjene injekcijske brizge se lahko pojavi drobna bela usedlina z bistrim, brezbarvnim supernatantom. To ni znak kvarjenja.

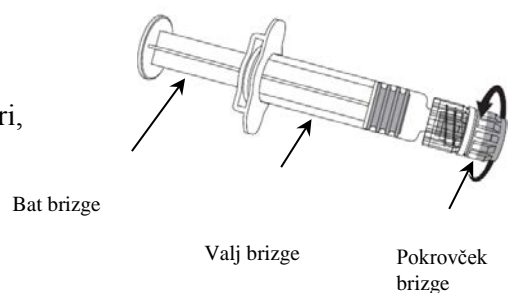
Pred pretresanjem in po njem morate vsebino napolnjene injekcijske brizge pred uporabo pregledati in se prepričati, da ne vsebuje delcev in/ali ni nenormalnega videza. Če opazite eno ali drugo, morate cepivo zavreči.

Pred uporabo morate pustiti, da cepivo doseže sobno temperaturo.

Cepivo pred uporabo dobro pretresite.

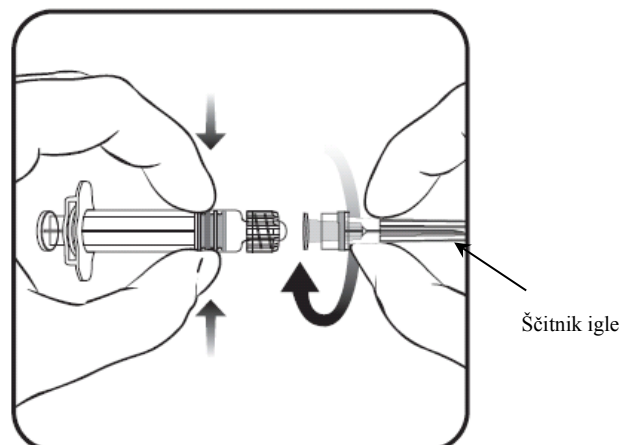
### Navodila za injiciranje cepiva

1. Z eno roko držite **valj** brizge (ne bata brizge) in odvijte pokrovček brizge, tako da ga zasučete v smeri, nasprotni urnemu kazalcu.



2. Iglo namestite na brizgo tako, da iglo zasučete v smeri urnega kazalca na brizgo, dokler se ne zaskoči.

3. Odstranite ščitnik igle; to gre lahko včasih nekoliko trdo.



### Viala

Med shranjevanjem vial se lahko pojavi drobna bela usedlina z bistrim, brezbarvnim supernatantom. To ni znak kvarjenja.

Pred pretresanjem in po njem morate vsebino vial pred uporabo pregledati in se prepričati, da ne vsebuje delcev in/ali ni nenormalnega videza. Če opazite eno ali drugo, morate cepivo zavreči.

Pred uporabo morate pustiti, da cepivo doseže sobno temperaturo.

Cepivo pred uporabo dobro pretresite.

### Večodmerna viala

Med shranjevanjem vial se lahko pojavi drobna bela usedlina z bistrim, brezbarvnim supernatantom. To ni znak kvarjenja.

Pred pretresanjem in po njem morate vsebino vial pred uporabo pregledati in se prepričati, da ne vsebuje delcev in/ali ni nenormalnega videza. Če opazite eno ali drugo, morate cepivo zavreči.

Pred uporabo morate pustiti, da cepivo doseže sobno temperaturo.

Cepivo pred uporabo dobro pretresite.

Ko uporabljate večodmerno vialo, morate vsak 0,5-ml odmerek izvleči s sterilno iglo in brizgo; upoštevati morate previdnostne ukrepe, da boste preprečili onesnaženje vsebine.

Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

Rue de l'Institut 89  
B-1330 Rixensart, Belgija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

### Napolnjena injekcijska brizga

EU/1/09/508/001  
EU/1/09/508/002  
EU/1/09/508/003  
EU/1/09/508/004  
EU/1/09/508/005  
EU/1/09/508/010

### Viala

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

### Večodmerna viala

#### Viala z 2 odmerkoma

EU/1/09/508/009

#### Viala s 4 odmerki

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

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 30. marec 2009

Datum zadnjega podaljšanja:

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALCI BIOLOŠKIH ZDRAVILNIH UČINKOVIN  
IN IZDELOVALEC ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE  
SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA  
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO  
UPORABO ZDRAVILA**



## **A. IZDELOVALCI BIOLOŠKIH ZDRAVILNIH UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

### Ime in naslov izdelovalcev bioloških zdravilnih učinkovin

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

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

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

GlaxoSmithKline Biologicals  
10, Tuas South Avenue 8  
Singapur 637421  
Singapur

### Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

- **Uradna sprostitev serije:**

V skladu s 114. členom Direktive 2001/83/ES z vsemi dopolnitvami in spremembami, serijo uradno sprosti državni laboratorij ali laboratorij, določen v ta namen.

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

- 

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**  
**ŠKATLA Z NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO Z IGLO ALI BREZ NJE, PAKIRANJA**  
**PO 1, 10, 50**

**1. IME ZDRAVILA**

Synflorix suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
konjugirano, adsorbirano cepivo s pnevmokoknimi polisaharidi

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

En 0,5-ml odmerek vsebuje 1 mikrogram polisaharida serotipov 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 in 23F ter 3 mikrograme serotipov 4, 18C in 19F.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

natrijev klorid,  
voda za injekcije

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

1 napolnjena injekcijska brizga  
1 odmerek (0,5 ml)

10 napoljenih injekcijskih brizg  
10 odmerkov (0,5 ml)

1 napolnjena injekcijska brizga + 1 igla  
1 odmerek (0,5 ml)

10 napoljenih injekcijskih brizg + 10 igel  
10 x 1 odmerek (0,5 ml)

1 napolnjena injekcijska brizga + 2 igli  
1 odmerek (0,5 ml)

50 napoljenih injekcijskih brizg  
50 odmerkov (0,5 ml)

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Cepivo morate pustiti, da pred uporabo doseže sobno temperaturo.  
Pred uporabo dobro pretresite.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
intramuskularna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalnem pakiranju za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/09/508/001– pakiranje po 1 brez igle

EU/1/09/508/002– pakiranje po 10 brez igle

EU/1/09/508/003– pakiranje po 1 in 1 iglo

EU/1/09/508/004– pakiranje po 10 in 10 iglami

EU/1/09/508/005– pakiranje po 1 in 2 iglami

EU/1/09/508/010– pakiranje po 50 brez igle

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

#### **17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

#### **18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:

SN:

NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH  
NALEPKA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Synflorix suspenzija za injiciranje  
i.m.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

1 odmerek (0,5 ml)

**6. DRUGI PODATKI**



**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI  
VIALA, PAKIRANJE Z 1, 10, 100**

**1. IME ZDRAVILA**

Synflorix suspenzija za injiciranje  
konjugirano, adsorbirano cepivo s pnevmokoknimi polisaharidi

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

En 0,5-ml odmerek vsebuje 1 mikrogram polisaharida serotipov 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 in 23F ter 3 mikrograme serotipov 4, 18C in 19F.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

natrijev klorid,  
voda za injekcije

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

suspenzija za injiciranje

1 viala  
1 odmerek (0,5 ml)

10 vial  
10 x 1 odmerek (0,5 ml)

100 vial  
100 x 1 odmerek (0,5 ml)

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
ntramuskularna uporaba  
Cepivo morate pustiti, da pred uporabo doseže sobno temperaturo.  
Pred uporabo dobro pretresite.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalnem pakiranju za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/09/508/006 – pakiranje po 1

EU/1/09/508/007 – pakiranje po 10

EU/1/09/508/008 – pakiranje po 100

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:

SN:

NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH  
NALEPKA VIALE**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Synflorix suspenzija za injiciranje  
i.m.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

1 odmerek (0,5 ml)

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI  
VEČODMERNI VIALA (2 ODMERKA), PAKIRANJE S 100**

**1. IME ZDRAVILA**

Synflorix suspenzija za injiciranje v večodmernem vsebniku (2 odmerka)  
konjugirano, adsorbirano cepivo s pnevmokoknimi polisaharidi

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

En 0,5-ml odmerek vsebuje 1 mikrogram polisaharida serotipov 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 in 23F ter 3 mikrograme serotipov 4, 18C in 19F.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

natrijev klorid,  
voda za injekcije

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

suspenzija za injiciranje v večodmernem vsebniku (2 odmerka)

100 VEČODMERNIH vial (2 odmerka na vialo – 0,5 ml na odmerek)

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
intramuskularna uporaba  
Cepivo morate pustiti, da pred uporabo doseže sobno temperaturo.  
Pred uporabo dobro pretresite.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.  
Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalnem pakiranju za zagotovitev zaščite pred svetlobo.  
Uporabiti morate v 6 urah po prvem vboju v vialo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/09/508/009

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH  
NALEPKA VEČODMERNE VIALE (2 ODMERKA)**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Synflorix injekcija  
i.m.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

2 odmerka (0,5 ml/odmerek)

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI  
VEČODMERNNA VIALA (4 ODMERKI), PAKIRANJE PO 10, 100**

**1. IME ZDRAVILA**

Synflorix suspenzija za injiciranje v večodmernem vsebniku (4 odmerki)  
konjugirano, adsorbirano cepivo s pnevmokoknimi polisaharidi

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

En 0,5-ml odmerek vsebuje 1 mikrogram polisaharida serotipov 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 in 23F ter  
3 mikrograme serotipov 4, 18C in 19F.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

natrijev klorid  
2-fenoksietanol  
voda za injekcije

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

suspenzija za injiciranje v večodmernem vsebniku (4 odmerki)

10 VEČODMERNIH vial (4 odmerki na vialo – 0,5 ml na odmerek)  
100 VEČODMERNIH vial (4 odmerki na vialo – 0,5 ml na odmerek)

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
intramuskularna uporaba  
Cepivo morate pustiti, da pred uporabo doseže sobno temperaturo.  
Pred uporabo dobro pretresite.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalnem pakiranju za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**Po prvi uporabi lahko cepivo shranjujete v hladilniku največ 28 dni.**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/09/508/012 – pakiranje po 10

EU/1/09/508/013 – pakiranje po 100

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:

SN:

NN:



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH  
NALEPKA VEČODMERNE VIALE (4 ODMERKI)**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Synflorix injekcija  
i.m.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

4 odmerki (0,5 ml/odmerek)

**6. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Synflorix suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi konjugirano, adsorbirano cepivo s pnevmokoknimi polisaharidi

**Preden vaš otrok prične dobivati to cepivo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.
- Cepivo je bilo predpisano vašemu otroku in ga ne smete dajati drugim.
- Če pri vašem otroku opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je cepivo Synflorix in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok prejel cepivo Synflorix
3. Kako uporabljati cepivo Synflorix
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Synflorix
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je cepivo Synflorix in za kaj ga uporabljamo

Synflorix je konjugirano pnevmokokno cepivo. Vašega otroka bo s tem cepivom cepil zdravnik ali medicinska sestra.

#### Uporabljamo ga za zaščito otrok od 6. tedna do 5. leta starosti pred:

bakterijo, imenovano "*Streptococcus pneumoniae*". Ta bakterija lahko povzroči resne bolezni, med drugim meningitis, sepso in bakteriemijo (bakterije v krvi), kot tudi okužbo ušes ali pljučnico.

#### Kako cepivo Synflorix deluje

Cepivo Synflorix pomaga, da telo ustvari svoja lastna protitelesa. Protitelesa so del telesnega obrambnega (imunskega) sistema in otroka zaščitijo pred temi boleznimi.

#### 2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok prejel cepivo Synflorix

##### Vaš otrok cepiva Synflorix ne sme prejeti:

- če je alergičen na učinkovine ali katero koli sestavino tega cepiva (navedeno v poglavju 6). Med znaki alergijske reakcije so lahko srbeč izpuščaj na koži, kratka sapa in oteklost obraza ali jezika.
- če ima kakšno hudo okužbo z visoko telesno temperaturo (več kot 38 °C). V takšnem primeru bo zdravnik cepljenje odložil, dokler se otrokovo stanje ne izboljša. Blaga okužba, npr. prehlad, pa ne pomeni težave. Kljub temu se o tem najprej pogovorite z zdravnikom.

Vaš otrok ne sme dobiti cepiva Synflorix, če zanj velja karkoli od navedenega. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vaš otrok dobi cepivo Synflorix.

## **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred uporabo tega cepiva se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom:

- če ima vaš otrok kakšne težave s strjevanjem krvi (krvavitve) ali se mu zlahka pojavijo podplutbe.

Pri otrocih, starejših od 2 let, se lahko pojavi omedlevica po vsakem injiciranju z iglo ali celo pred njim. Zato morate zdravniku ali medicinski sestri povedati, če je vaš otrok omedlel pri kakšni predhodni injekciji.

Kot velja za vsa cepiva, je tudi pri cepivu Synflorix mogoče, da vseh cepljenih otrok ne zaščiti povsem.

Cepivo Synflorix zaščiti samo pred okužbami z bakterijami, proti katerim je cepivo pripravljeno.

Zgodi se lahko, da otrokom z oslabeлим imunskim sistemom (npr. zaradi okužbe z virusom humane imunске pomanjkljivosti (HIV) ali imunosupresivne terapije) cepivo Synflorix ne koristi v polni meri.

Če niste prepričani, se pred uporabo cepiva Synflorix posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Otroci, starejši od 5 let**

Pri otrocih starejših od 5 let varnost in učinkovitost cepiva nista bili ocenjeni, zato cepljenje teh otrok ni priporočljivo.

### **Druga zdravila in cepivo Synflorix**

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če otrok uporablja, ali je pred kratkim uporabljal ali pa bo morda začel uporabljati katerokoli drugo zdravilo. Prav tako morate povedati, če je otrok pred kratkim imel kakršnokoli drugo cepljenje. Če otrok dobiva zdravila, ki poslabšajo sposobnost imunskega sistema za premagovanje okužb, cepivo Synflorix morda ne bo delovalo enako dobro.

Cepivo Synflorix je mogoče uporabiti hkrati z drugimi otroškimi cepivi, npr. proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju, *Haemophilus influenzae* tipa b, peroralnim ali inaktiviranim cepivom proti otroški paralizi (poliu), hepatitisu B, ošpicam, mumpsu in rdečkam, noricam, peroralnim cepivom proti rotavirusom ter s konjugiranimi cepivi proti meningokokom serološke skupine C in seroloških skupin A, C, W-135 in Y. Vsako cepivo bodo otroku vbrizgali na drugo mesto.

Zdravnik vam bo morda naročil, da otroku pred cepljenjem ali takoj po cepljenju s cepivom Synflorix date zdravilo za znižanje zvišane telesne temperature (vročine) (kot npr. paracetamol), še posebno otrokom, ki so hkrati cepljeni s cepivom Synflorix in polnoceličnimi cepivi proti oslovskemu kašlju. Zdravila, ki znižujejo zvišano telesno temperaturo, je priporočljivo dati tudi otrokom, ki imajo konvulzivne motnje ali imajo v anamnezi vročinske krče.

Toda če otrok dobi paracetamol pred cepljenjem ali takoj po cepljenju s cepivom Synflorix, so pridobljene ravni protiteles lahko rahlo znižane. Ni znano ali znižanje ravni protiteles vpliva na zaščito proti pnevmokokni bolezni.

### **Cepivo Synflorix vsebuje natrij.**

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar pomeni, da je praktično "brez natrija".

## **3. Kako uporabljati cepivo Synflorix**

### **Uporaba cepiva**

Cepivo Synflorix je treba vedno vbrizgati v mišico. Praviloma ga bo zdravnik vbrizgal v stegno ali nadlaht.

### **Koliko cepiva se uporabi**

Praviloma bo otrok (od 6 tednov do 6 mesecev starosti) dobil zaporedje 4 injekcij v skladu z uradnimi priporočili, zdravnik pa se lahko odloči tudi za kakšen drugačen razpored. Pomembno je, da upoštevate navodila zdravnika ali medicinske sestre, da bo otrok dobil celotno zaporedje injekcij.

- Med injekcijami cepiva mora miniti vsaj en mesec, razen pri zadnji injekciji (obnovitveni odmerek), ki bo uporabljena vsaj 6 mesecev po tretji injekciji.
- Prvo injekcijo lahko otrok dobi od 6. tedna starosti naprej. Zadnjo injekcijo (obnovitveni odmerek) lahko dobi od 9. meseca starosti dalje.
- Zdravnik vam bo povedal, kdaj mora otrok priti po naslednje injekcije.

Nedonošenčki (rojeni po 27. in pred 37. tednom nosečnosti)

Otrok (od 2 do 6 mesecev starosti) bo dobil 3 injekcije; med posameznimi odmerki bo presledek vsaj enega meseca. Vsaj šest mesecev po zadnji injekciji bo otrok dobil še dodatno injekcijo (obnovitveni odmerek).

Dojenčki v starosti od 7 do 11 mesecev dobijo 2 injekciji. Med injekcijama cepiva mora miniti vsaj en mesec. Tretji (obnovitveni) odmerek otrok dobi v drugem letu življenja in s presledkom vsaj 2 meseca.

Otroci v starosti od 12 mesecev do 5 let dobijo 2 injekciji. Med injekcijama cepiva morata miniti vsaj dva meseca.

Posebne skupine:

Otroci, stari 6 tednov do 5 let, ki so bolj izpostavljeni pnevmokoknim okužbam (npr. otroci, okuženi s HIV, z boleznijo srpastih celic ali okvarjenim ali nenormalnim delovanjem vranice), lahko dobijo cepivo Synflorix. Prosimo, pogovorite se s svojim zdravnikom o številu in časovnem razporedu injekcij, ki jih bo dobil vaš otrok.

### **Če otrok zamudi eno injekcijo**

Če otrok zamudi predvideno injekcijo, je pomembno, da se dogovorite za nov datum obiska pri zdravniku. Ob tem obisku se boste z vašim zdravnikom lahko pogovorili, kakšne ukrepe je potrebno sprejeti za zaščito vašega otroka.

Če imate dodatna vprašanja glede uporabe tega cepiva, vprašajte vašega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to cepivo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh cepljenih. Uporaba tega cepiva lahko povzroči naslednje neželene učinke:

Zelo redko se lahko pojavijo hude alergijske reakcije (pri največ 1 od 10.000 odmerkov cepiva). Prepoznamo jih lahko po:

- dvignjenem in srbečem izpuščaju (koprivnica)
- oteklosti, včasih obraza in ust (angioedem), ki povzroča težave z dihanjem
- kolapsu

Ti učinki se po navadi pojavijo, še preden zapustite zdravnikovo ordinacijo. Toda če se otroku pojavi kateri koli od teh simptomov, se morate nujno posvetovati z zdravnikom.

**Zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 odmerkov cepiva)

- bolečine, pordelost in oteklina na mestu, kamor je bilo vbrizgano cepivo
- visoka telesna temperatura 38 °C ali več (vročina)
- zaspanost
- razdražljivost
- izguba teka

**Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 odmerkov cepiva)

- zatrdelost na mestu, kamor je bilo vbrizgano cepivo

**Občasni** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 odmerkov cepiva)

- srbečica, krvni strdek, krvavitev ali majhna bula na mestu, kamor je bilo vbrizgano cepivo
- siljenje na bruhanje, driska ali bruhanje
- nenavaden jok
- prehodna ustavitev dihanja (apneja), če je otrok nedonošenček (rojen pred ali v 28. tednu nosečnosti)
- glavobol
- kožni izpuščaji
- difuzna oteklost uda, v katerega je bilo injicirano cepivo, ki včasih zajame tudi sosednji sklep
- koprivnica

**Redki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 odmerkov cepiva)

- napadi krčev brez zvišane telesne temperature ali zaradi zvišane telesne temperature (vročine)
- alergijske reakcije, npr. alergije na koži
- kolaps (nenaden pojav mlahavosti mišic), obdobja nezavesti ali zmanjšane zavedanja ter bledica ali modrikasta obarvanost kože

**Zelo redki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 odmerkov cepiva)

- Kawasakijska bolezen (pomembnejši znaki bolezni so npr.: povišana telesna temperatura, izpuščaji na koži, otekle bezgavke, vnetje in izpuščaji na sluznicah ust in žrela)

Obnovitveni odmerki cepiva Synflorix lahko povečajo tveganje za neželene učinke.

Pri otrocih, starejših od 12 mesecev, se tveganje bolečin na mestu injiciranja morda povečuje z naraščajočo starostjo.

Pri zelo nedonošenih dojenčkih (rojnih z 28 tedni gestacije ali manj) se lahko 2 do 3 dni po cepljenju pojavljajo daljši presledki med vdih, kot je normalno.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje cepiva Synflorix**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

- Tega cepiva ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).
- Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Ne zamrzujte.

Cepiva ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja cepiva, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje cepivo Synflorix

- Učinkovine so:

En 0,5-ml odmerek vsebuje:

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

<sup>1</sup> adsorbiran na aluminijev fosfat 0,5 miligrama Al<sup>3+</sup> celokupno

<sup>2</sup> konjugiran na nosilno beljakovino D (pridobljena iz netipiziranega *Haemophilus influenzae*) 9–16 mikrogramov

<sup>3</sup> konjugiran na nosilno beljakovino tetanusnega toksoida 5–10 mikrogramov

<sup>4</sup> konjugiran na nosilno beljakovino davičnega toksoida 3–6 mikrogramov

- Pomožni snovi sta: natrijev klorid (glejte poglavje 2 za dodatne informacije) in voda za injekcije.

### Izgled cepiva Synflorix in vsebina pakiranja

- Suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.
- Cepivo Synflorix je motna bela suspenzija.
- Cepivo Synflorix je na voljo v napolnjenih injekcijskih brizgah z 1 odmerkom (z iglami ali brez igel) v pakiranjih po 1, 10 ali 50.
- Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### Belgique/België/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

#### Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: +370 5 264 90 00  
info.lt@gsk.com

**България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 2 22 00 11 11  
cz.info@gsk.com

**Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

**Deutschland**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Tel: + 49 (0)89 360448701  
produkt.info@gsk.com

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: +372 667 6900  
estonia@gsk.com

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline A.E.B.E  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 902 202 700  
es-ci@gsk.com

**France**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44  
diam@gsk.com

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel.: + 385 (0)1 6051999

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd  
Tel: + 353 (0)1 495 5000

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel:+ 39 (0)45 9218 111

**Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36-1-2255300

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd  
Tel: + 356 21 238131

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)30 69 38 100  
nlinfo@gsk.com

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**Polska**

GSK Services Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (22) 576 9000

**Portugal**

GlaxoSmithKline - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: + 351 21 412 95 00  
FI.PT@gsk.com

**România**

GlaxoSmithKline (GSK) SRL  
Tel: +40 (0)21 3028 208

**Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00  
medical.x.si@gsk.com

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
recepacia.sk@gsk.com

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30  
Finland.tuoteinfo@gsk.com



**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00  
gskcyprus@gsk.com

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
lv-epasts@gsk.com

**United Kingdom**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano****Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<http://www.ema.europa.eu>

---

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Med shranjevanjem napolnjene injekcijske brizge se lahko pojavi drobna bela usedlina z bistrim, brezbarvnim supernatantom. To ni znak kvarjenja.

Pred pretresanjem in po njem morate vsebino napolnjene injekcijske brizge pred uporabo pregledati in se prepričati, da ne vsebuje delcev in/ali ni nenormalnega videza. Če opazite eno ali drugo, morate cepivo zavreči.

Pred uporabo morate pustiti, da cepivo doseže sobno temperaturo.

Cepivo pred uporabo dobro pretresite.

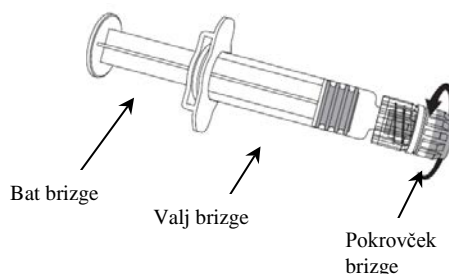
Cepivo je le za intramuskularno uporabo. Ne injicirajte intravaskularno.

Če uporabite cepivo Synflorix sočasno z drugimi cepivi, uporabite za injiciranje različna mesta.

Cepiva Synflorix ne smete mešati z drugimi cepivi.

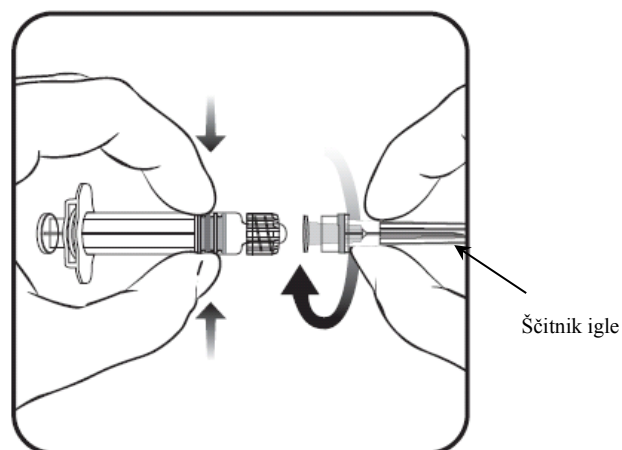
**Navodila za injiciranje cepiva v napoljnjeni injekcijski brizgi**

1. Z eno roko držite **valj** brizge (ne bata brizge) in odvijte pokrovček brizge, tako da ga zasučete v smeri, nasprotni urnemu kazalcu.



2. Iglo namestite na brizgo tako, da iglo zasučete v smeri urnega kazalca na brizgo, dokler se ne zaskoči.

3. Odstranite ščitnik igle; to gre lahko včasih nekoliko trdo.



Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## Navodilo za uporabo

### Synflorix suspenzija za injiciranje

konjugirano, adsorbirano cepivo s pnevmokoknimi polisaharidi

**Preden vaš otrok prične dobivati to cepivo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.
- Cepivo je bilo predpisano vašemu otroku in ga ne smete dajati drugim.
- Če pri vašem otroku opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je cepivo Synflorix in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok prejel cepivo Synflorix
3. Kako uporabljati cepivo Synflorix
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Synflorix
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je cepivo Synflorix in za kaj ga uporabljamo

Synflorix je konjugirano pnevmokokno cepivo. Vašega otroka bo s tem cepivom cepil zdravnik ali medicinska sestra.

#### Uporabljamo ga za zaščito otrok od 6. tedna do 5. leta starosti pred:

bakterijo, imenovano "*Streptococcus pneumoniae*". Ta bakterija lahko povzroči resne bolezni, med drugim meningitis, sepso in bakteriemijo (bakterije v krvi), kot tudi okužbo ušes ali pljučnico.

#### Kako cepivo Synflorix deluje

Cepivo Synflorix pomaga, da telo ustvari svoja lastna protitelesa. Protitelesa so del telesnega obrambnega (imunskega) sistema in otroka zaščitijo pred temi boleznimi.

#### 2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok prejel cepivo Synflorix

##### Vaš otrok cepiva Synflorix ne sme prejeti:

- če je alergičen na učinkovine ali katero koli sestavino tega cepiva (navedeno v poglavju 6). Med znaki alergijske reakcije so lahko srbeč izpuščaj na koži, kratka sapa in oteklost obraza ali jezika.
- če ima kakšno hudo okužbo z visoko telesno temperaturo (več kot 38 °C). V takšnem primeru bo zdravnik cepljenje odložil, dokler se otrokovo stanje ne izboljša. Blaga okužba, npr. prehlad, pa ne pomeni težave. Kljub temu se o tem najprej pogovorite z zdravnikom.

Vaš otrok ne sme dobiti cepiva Synflorix, če zanj velja karkoli od navedenega. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vaš otrok dobi cepivo Synflorix.

#### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred uporabo tega cepiva se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom:

- če ima vaš otrok kakšne težave s strjevanjem krvi (krvavitve) ali se mu zlahka pojavijo podplutbe.

Pri otrocih starejših od 2 let se lahko pojavi omedlevica po vsakem injiciranju z iglo ali celo pred njim. Zato morate zdravniku ali medicinski sestri povedati, če je vaš otrok omedlel pri kakšni predhodni injekciji.

Kot velja za vsa cepiva, je tudi pri cepivu Synflorix mogoče, da vseh cepljenih otrok ne zaščiti povsem.

Cepivo Synflorix zaščiti samo pred okužbami z bakterijami, proti katerim je cepivo pripravljeno.

Zgodi se lahko, da otrokom z oslabeлим imunskim sistemom (npr. zaradi okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV) ali imunosupresivne terapije) cepivo Synflorix ne koristi v polni meri.

Če niste prepričani, se pred uporabo cepiva Synflorix posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Otroci, starejši od 5 let**

Pri otrocih starejših od 5 let varnost in učinkovitost cepiva nista bili ocenjeni, zato cepljenje teh otrok ni priporočljivo.

### **Druga zdravila in cepivo Synflorix**

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če otrok uporablja, ali je pred kratkim uporabljal ali pa bo morda začel uporabljati katerokoli drugo zdravilo. Prav tako morate povedati, če je otrok pred kratkim imel kakršnokoli drugo cepljenje. Če otrok dobiva zdravila, ki poslabšajo sposobnost imunskega sistema za premagovanje okužb, cepivo Synflorix morda ne bo delovalo enako dobro.

Cepivo Synflorix je mogoče uporabiti hkrati z drugimi otroškimi cepivi, npr. proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju, *Haemophilus influenzae* tipa b, peroralnim ali inaktiviranim cepivom proti otroški paralizi (poliu), hepatitisu B, ošpicam, mumpsu in rdečkam, noricam, peroralnim cepivom proti rotavirusom ter s konjugiranimi cepivi proti meningokokom serološke skupine C in seroloških skupin A, C, W-135 in Y. Vsako cepivo bodo otroku vbrizgali na drugo mesto.

Zdravnik vam bo morda naročil, da otroku pred cepljenjem ali takoj po cepljenju s cepivom Synflorix date zdravilo za znižanje zvišane telesne temperature (vročine) (kot npr. paracetamol), še posebno otrokom, ki so hkrati cepljeni s cepivom Synflorix in polnoceličnimi cepivi proti oslovskemu kašlju. Zdravila, ki znižujejo zvišano telesno temperaturo, je priporočljivo dati tudi otrokom, ki imajo konvulzivne motnje ali imajo v anamnezi vročinske krče. Toda če otrok dobi paracetamol pred cepljenjem ali takoj po cepljenju s cepivom Synflorix, so pridobljene ravni protiteles lahko rahlo znižane. Ni znano ali znižanje ravni protiteles vpliva na zaščito proti pnevmokokni bolezni.

### **Cepivo Synflorix vsebuje natrij.**

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar pomeni, da je praktično "brez natrija".

## **3. Kako uporabljati cepivo Synflorix**

### **Uporaba cepiva**

Cepivo Synflorix je treba vedno vbrizgati v mišico. Praviloma ga bo zdravnik vbrizgal v stegno ali nadlaht.

### **Koliko cepiva se uporabi**

Praviloma bo otrok (od 6 tednov do 6 mesecev starosti) dobil zaporedje 4 injekcij v skladu z uradnimi priporočili, zdravnik pa se lahko odloči tudi za kakšen drugačen raspored. Pomembno je, da upoštevate navodila zdravnika ali medicinske sestre, da bo otrok dobil celotno zaporedje injekcij.

- Med injekcijami cepiva mora miniti vsaj en mesec, razen pri zadnji injekciji (obnovitveni odmerek), ki bo uporabljena vsaj 6 mesecev po tretji injekciji.
- Prvo injekcijo lahko otrok dobi od 6. tedna starosti naprej. Zadnjo injekcijo (obnovitveni odmerek) lahko dobi od 9. meseca starosti dalje.
- Zdravnik vam bo povedal, kdaj mora otrok priti po naslednje injekcije.

Nedonošenčki (rojeni po 27. in pred 37. tednom nosečnosti)

Otrok (od 2 do 6 mesecev starosti) bo dobil 3 injekcije; med posameznimi odmerki bo presledek vsaj enega meseca. Vsaj šest mesecev po zadnji injekciji bo otrok dobil še dodatno injekcijo (obnovitveni odmerek).

Dojenčki v starosti od 7 do 11 mesecev dobijo 2 injekciji. Med injekcijama cepiva mora miniti vsaj en mesec. Tretji (obnovitveni) odmerek otrok dobi v drugem letu življenja in s presledkom vsaj 2 meseca.

Otroci v starosti od 12 mesecev do 5 let dobijo 2 injekciji. Med injekcijama cepiva morata miniti vsaj dva meseca.

Posebne skupine:

Otroci, stari od 6 tednov do 5 let, ki so bolj izpostavljeni pnevmokoknim okužbam (npr. otroci, okuženi s HIV, z boleznijo srpastih celic ali okvarjenim ali nenormalnim delovanjem vranice), lahko dobijo cepivo Synflorix. Prosimo, pogovorite se s svojim zdravnikom o številu in časovnem razporedu injekcij, ki jih bo dobil vaš otrok.

### **Če otrok zamudi eno injekcijo**

Če otrok zamudi predvideno injekcijo, je pomembno, da se dogovorite za nov datum obiska pri zdravniku. Ob tem obisku se boste z vašim zdravnikom lahko pogovorili, kakšne ukrepe je potrebno sprejeti za zaščito vašega otroka.

Če imate dodatna vprašanja glede uporabe tega cepiva, vprašajte vašega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to cepivo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh cepljenih. Uporaba tega cepiva lahko povzroči naslednje neželene učinke:

Zelo redko se lahko pojavijo hude alergijske reakcije (pri največ 1 od 10.000 odmerkov cepiva). Prepoznamo jih lahko po:

- dvignjenem in srbečem izpuščaju (koprivnica)
- oteklости, včasih obraza in ust (angioedem), ki povzroča težave z dihanjem
- kolapsu

Ti učinki se po navadi pojavijo, še preden zapustite zdravnikovo ordinacijo. Toda če se otroku pojavi kateri koli od teh simptomov, se morate nujno posvetovati z zdravnikom.

**Zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 odmerkov cepiva)

- bolečine, pordelost in oteklina na mestu, kamor je bilo vbrizgano cepivo
- visoka telesna temperatura 38 °C ali več (vročina)
- zaspanost
- razdražljivost
- izguba teka.

**Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 odmerkov cepiva)

- zatrdelost na mestu, kamor je bilo vbrizgano cepivo.

**Občasni** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 odmerkov cepiva)

- srbečica, krvni strdek, krvavitev ali majhna bula na mestu, kamor je bilo vbrizgano cepivo
- siljenje na bruhanje, driska ali bruhanje
- nenavaden jok
- prehodna ustavitev dihanja (apneja), če je otrok nedonošenček (rojen pred ali v 28. tednu nosečnosti)
- glavobol
- kožni izpuščaj
- difuzna oteklost uda v katerega je bilo injicirano cepivo, ki včasih zajame tudi sosednji sklep
- koprivnica.

**Redki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 odmerkov cepiva)

- napadi krčev brez zvišane telesne temperature ali zaradi zvišane telesne temperature (vročine)
- alergijske reakcije, npr. alergije na koži
- kolaps (nenaden pojav mlahavosti mišic), obdobja nezavesti ali zmanjšanega zavedanja ter bledica ali modrikasta obarvanost kože.

**Zelo redki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 odmerkov cepiva)

- Kawasakijska bolezen (pomembnejši znaki bolezni so npr.: povišana telesna temperatura, izpuščaj na koži, otekle bezgavke, vnetje in izpuščaj na sluznicah ust in žrela).

Obnovitveni odmerki cepiva Synflorix lahko povečajo tveganje za neželene učinke.

Pri otrocih, starejših od 12 mesecev, se tveganje bolečin na mestu injiciranja morda povečuje z naraščajočo starostjo.

Pri zelo nedonošenih dojenčkih (rojnih z 28 tedni gestacije ali manj) se lahko 2 do 3 dni po cepljenju pojavljajo daljši presledki med vdih, kot je normalno.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje cepiva Synflorix**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

- Tega cepiva ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).
- Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Ne zamrzujte.

Cepiva ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja cepiva, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje cepivo Synflorix**

- Učinkovine so:
 

En 0,5-ml odmerek vsebuje:	
Pnevmokokni polisaharid serotip 1 <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pnevmokokni polisaharid serotip 4 <sup>1,2</sup>	3 mikrograme
Pnevmokokni polisaharid serotip 5 <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pnevmokokni polisaharid serotip 6B <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pnevmokokni polisaharid serotip 7F <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pnevmokokni polisaharid serotip 9V <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pnevmokokni polisaharid serotip 14 <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pnevmokokni polisaharid serotip 18C <sup>1,3</sup>	3 mikrograme
Pnevmokokni polisaharid serotip 19F <sup>1,4</sup>	3 mikrograme
Pnevmokokni polisaharid serotip 23F <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
<sup>1</sup> adsorbiran na aluminijev fosfat	0,5 miligrama Al <sup>3+</sup> celokupno
<sup>2</sup> konjugiran na nosilno beljakovino D (pridobljena iz netipiziranega <i>Haemophilus influenzae</i> )	9–16 mikrogramov
<sup>3</sup> konjugiran na nosilno beljakovino tetanusnega toksoida	5–10 mikrogramov
<sup>4</sup> konjugiran na nosilno beljakovino davičnega toksoida	3–6 mikrogramov
- Pomožni snovi sta: natrijev klorid (glejte poglavje 2 za dodatne informacije) in voda za injekcije.

#### **Izgled cepiva Synflorix in vsebina pakiranja**

- Suspenzija za injiciranje
- Cepivo Synflorix je motna bela suspenzija.
- Cepivo Synflorix je na voljo v vialah z 1 odmerkom v pakiranjih po 1, 10 ali 100.
- Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

#### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec**

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

##### **Belgique/België/Belgien**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

##### **Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: +370 5 264 90 00  
info.lt@gsk.com

##### **България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

##### **Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

##### **Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 2 22 00 11 11  
cz.info@gsk.com

##### **Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36-1-2255300

**Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

**Deutschland**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Tel: + 49 (0)89 360448701  
produkt.info@gsk.com

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: +372 667 6900  
estonia@gsk.com

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline A.E.B.E  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 902 202 700  
es-ci@gsk.com

**France**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44  
diam@gsk.com

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel.: + 385 (0)1 6051999

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd  
Tel: + 353 (0)1 495 5000

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel:+ 39 (0)45 9218 111

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00  
gskcyprus@gsk.com

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd  
Tel: + 356 21 238131

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)30 69 38 100  
nlinfo@gsk.com

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**Polska**

GSK Services Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (22) 576 9000

**Portugal**

GlaxoSmithKline - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: + 351 21 412 95 00  
FI.PT@gsk.com

**România**

GlaxoSmithKline (GSK) SRL  
Tel: +40 (0)21 3028 208

**Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00  
medical.x.si@gsk.com

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
recepacia.sk@gsk.com

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30  
Finland.tuoteinfo@gsk.com

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK  
Tel: +44 (0)800 221 441



## **Navodilo je bilo nazadnje revidirano**

### **Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<http://www.ema.europa.eu/>

-----  
Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Med shranjevanjem vial se lahko pojavi drobna bela usedlina z bistrim, brezbarvnim supernatantom. To ni znak kvarjenja.

Pred pretresanjem in po njem morate vsebino vial pred uporabo pregledati in se prepričati, da ne vsebuje delcev in/ali ni nenormalnega videza. Če opazite eno ali drugo, morate cepivo zavreči.

Pred uporabo morate pustiti, da cepivo doseže sobno temperaturo.

Cepivo pred uporabo dobro pretresite.

Cepivo je le za intramuskularno uporabo. Ne injicirajte intravaskularno.

Če uporabite cepivo Synflorix sočasno z drugimi cepivi, uporabite za injiciranje različna mesta.

Cepiva Synflorix ne smete mešati z drugimi cepivi. Če odmerek cepiva povlečete v injekcijsko brizgo z injekcijsko iglo, je potrebno to injekcijsko iglo nadomestiti z injekcijsko iglo primerno za intramuskularno aplikacijo.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## Navodilo za uporabo

### Synflorix suspenzija za injiciranje v večodmernem vsebniku (2 odmerka) konjugirano, adsorbirano cepivo s pnevmokoknimi polisaharidi

**Preden vaš otrok prične dobivati to cepivo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.
- Cepivo je bilo predpisano vašemu otroku in ga ne smete dajati drugim.
- Če pri vašem otroku opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je cepivo Synflorix in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok prejel cepivo Synflorix
3. Kako uporabljati cepivo Synflorix
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Synflorix
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je cepivo Synflorix in za kaj ga uporabljamo

Synflorix je konjugirano pnevmokokno cepivo. Vašega otroka bo s tem cepivom cepil zdravnik ali medicinska sestra.

#### Uporabljamo ga za zaščito otrok od 6. tedna do 5. leta starosti pred:

bakterijo, imenovano "*Streptococcus pneumoniae*". Ta bakterija lahko povzroči resne bolezni, med drugim meningitis, sepso in bakteriemijo (bakterije v krvi), kot tudi okužbo ušes ali pljučnico.

#### Kako cepivo Synflorix deluje

Cepivo Synflorix pomaga, da telo ustvari svoja lastna protitelesa. Protitelesa so del telesnega obrambnega (imunskega) sistema in otroka zaščitijo pred temi boleznimi.

#### 2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok prejel cepivo Synflorix

##### Vaš otrok cepiva Synflorix ne sme prejeti:

- če je alergičen na učinkovine ali katero koli sestavino tega cepiva (navedeno v poglavju 6). Med znaki alergijske reakcije so lahko srbeč izpuščaj na koži, kratka sapa in oteklost obraza ali jezika.
- če ima kakšno hudo okužbo z visoko telesno temperaturo (več kot 38 °C). V takšnem primeru bo zdravnik cepljenje odložil, dokler se otrokovo stanje ne izboljša. Blaga okužba, npr. prehlad, pa ne pomeni težave. Kljub temu se o tem najprej pogovorite z zdravnikom.

Vaš otrok ne sme dobiti cepiva Synflorix, če zanj velja karkoli od navedenega. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vaš otrok dobi cepivo Synflorix.

#### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred uporabo tega cepiva se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom:

- če ima vaš otrok kakšne težave s strjevanjem krvi (krvavitve) ali se mu zlahka pojavijo podplutbe.

Pri otrocih starejših od 2 let se lahko pojavi omedlevica po vsakem injiciranju z iglo ali celo pred njim. Zato morate zdravniku ali medicinski sestri povedati, če je vaš otrok omedlel pri kakšni predhodni injekciji.

Kot velja za vsa cepiva, je tudi pri cepivu Synflorix mogoče, da vseh cepljenih otrok ne zaščiti povsem.

Cepivo Synflorix zaščiti samo pred okužbami z bakterijami, proti katerim je cepivo pripravljeno.

Zgodi se lahko, da otrokom z oslabeлим imunskim sistemom (npr. zaradi okužbe z virusom humane imunске pomanjkljivosti (HIV) ali imunosupresivne terapije) cepivo Synflorix ne koristi v polni meri.

Če niste prepričani, se pred uporabo cepiva Synflorix posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Otroci, starejši od 5 let**

Pri otrocih starejših od 5 let varnost in učinkovitost cepiva nista bili ocenjeni, zato cepljenje teh otrok ni priporočljivo.

### **Druga zdravila in cepivo Synflorix**

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če otrok uporablja ali je pred kratkim uporabljal ali pa bo morda začel uporabljati katerokoli drugo zdravilo. Prav tako morate povedati, če je otrok pred kratkim imel kakršnokoli drugo cepljenje. Če otrok dobiva zdravila, ki poslabšajo sposobnost imunskega sistema za premagovanje okužb, cepivo Synflorix morda ne bo delovalo enako dobro.

Cepivo Synflorix je mogoče uporabiti hkrati z drugimi otroškimi cepivi, npr. proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju, *Haemophilus influenzae* tipa b, peroralnim ali inaktiviranim cepivom proti otroški paralizi (poliu), hepatitisu B, ošpicam, mumpsu in rdečkam, noricam, peroralnim cepivom proti rotavirusom ter s konjugiranimi cepivi proti meningokokom serološke skupine C in seroloških skupin A, C, W-135 in Y. Vsako cepivo bodo otroku vbrizgali na drugo mesto.

Zdravnik vam bo morda naročil, da otroku pred cepljenjem ali takoj po cepljenju s cepivom Synflorix date zdravilo za znižanje zvišane telesne temperature (vročine) (kot npr. paracetamol), še posebno otrokom, ki so hkrati cepljeni s cepivom Synflorix in polnoceličnimi cepivi proti oslovskemu kašlju. Zdravila, ki znižujejo zvišano telesno temperaturo, je priporočljivo dati tudi otrokom, ki imajo konvulzivne motnje ali imajo v anamnezi vročinske krče.

Toda če otrok dobi paracetamol pred cepljenjem ali takoj po cepljenju s cepivom Synflorix, so pridobljene ravni protiteles lahko rahlo znižane. Ni znano ali znižanje ravni protiteles vpliva na zaščito proti pnevmokokni bolezni.

### **Cepivo Synflorix vsebuje natrij.**

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar pomeni, da je praktično "brez natrija".

## **3. Kako uporabljati cepivo Synflorix**

### **Uporaba cepiva**

Cepivo Synflorix je treba vedno vbrizgati v mišico. Praviloma ga bo zdravnik vbrizgal v stegno ali nadlaht.

## **Koliko cepiva se uporabi**

Praviloma bo otrok (od 6 tednov do 6 mesecev starosti) dobil zaporedje 4 injekcij v skladu z uradnimi priporočili, zdravnik pa se lahko odloči tudi za kakšen drugačen razpored. Pomembno je, da upoštevate navodila zdravnika ali medicinske sestre, da bo otrok dobil celotno zaporedje injekcij.

- Med injekcijami cepiva mora miniti vsaj en mesec, razen pri zadnji injekciji (obnovitveni odmerek), ki bo uporabljena vsaj 6 mesecev po tretji injekciji.
- Prvo injekcijo lahko otrok dobi od 6. tedna starosti naprej. Zadnjo injekcijo (obnovitveni odmerek) lahko dobi od 9. meseca starosti dalje.
- Zdravnik vam bo povedal, kdaj mora otrok priti po naslednje injekcije.

Nedonošenčki (rojeni po 27. in pred 37. tednom nosečnosti)

Otrok (od 2 do 6 mesecev starosti) bo dobil 3 injekcije; med posameznimi odmerki bo presledek vsaj enega meseca. Vsaj šest mesecev po zadnji injekciji bo otrok dobil še dodatno injekcijo (obnovitveni odmerek).

Dojenčki v starosti od 7 do 11 mesecev dobijo 2 injekciji. Med injekcijama cepiva mora miniti vsaj en mesec. Tretji (obnovitveni) odmerek otrok dobi v drugem letu življenja in s presledkom vsaj 2 meseca.

Otroci v starosti od 12 mesecev do 5 let dobijo 2 injekciji. Med injekcijama cepiva morata miniti vsaj dva meseca.

Posebne skupine:

Otroci, stari 6 tednov do 5 let, ki so bolj izpostavljeni pnevmokoknim okužbam (npr. otroci, okuženi s HIV, z boleznijo srpastih celic ali okvarjenim ali nenormalnim delovanjem vranice), lahko dobijo cepivo Synflorix. Prosimo, pogovorite se s svojim zdravnikom o številu in časovnem razporedu injekcij, ki jih bo dobil vaš otrok.

## **Če otrok zamudi eno injekcijo**

Če otrok zamudi predvideno injekcijo, je pomembno, da se dogovorite za nov datum obiska pri zdravniku. Ob tem obisku se boste z vašim zdravnikom lahko pogovorili, kakšne ukrepe je potrebno sprejeti za zaščito vašega otroka.

Če imate dodatna vprašanja glede uporabe tega cepiva, vprašajte vašega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to cepivo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh cepljenih. Uporaba tega cepiva lahko povzroči naslednje neželene učinke:

Zelo redko se lahko pojavijo hude alergijske reakcije (pri največ 1 od 10.000 odmerkov cepiva). Prepoznamo jih lahko po:

- dvignjenem in srbečem izpuščaju (koprivnica)
- oteklosti, včasih obraza in ust (angioedem), ki povzroča težave z dihanjem
- kolapsu

Ti učinki se po navadi pojavijo, še preden zapustite zdravnikovo ordinacijo. Toda če se otroku pojavi kateri koli od teh simptomov, se morate nujno posvetovati z zdravnikom.

**Zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 odmerkov cepiva)

- bolečine, pordelost in otekline na mestu, kamor je bilo vbrizgano cepivo
- visoka telesna temperatura 38 °C ali več (vročina)
- zaspanost
- razdražljivost
- izguba teka.

**Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 odmerkov cepiva)

- zatrdelost na mestu, kamor je bilo vbrizgano cepivo.

**Občasni** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 odmerkov cepiva)

- srbečica, krvni strdek, krvavitev ali majhna bula na mestu, kamor je bilo vbrizgano cepivo
- siljenje na bruhanje, driska ali bruhanje
- nenavaden jok
- prehodna ustavitev dihanja (apneja), če je otrok nedonošenček (rojen pred ali v 28. tednu nosečnosti)
- glavobol
- kožni izpuščaj
- difuzna oteklost uda v katerega je bilo injicirano cepivo, ki včasih zajame tudi sosednji sklep
- koprivnica.

**Redki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 odmerkov cepiva)

- napadi krčev brez zvišane telesne temperature ali zaradi zvišane telesne temperature (vročine)
- alergijske reakcije, npr. alergije na koži
- kolaps (nenaden pojav mlahavosti mišic), obdobja nezavesti ali zmanjšanega zavedanja ter bledica ali modrikasta obarvanost kože.

**Zelo redki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 odmerkov cepiva)

- Kawasakijska bolezen (pomembnejši znaki bolezni so npr.: povišana telesna temperatura, izpuščaj na koži, otekle bezgavke, vnetje in izpuščaj na sluznicah ust in žrela).

Obnovitveni odmerki cepiva Synflorix lahko povečajo tveganje za neželene učinke.

Pri otrocih, starejših od 12 mesecev, se tveganje bolečin na mestu injiciranja morda povečuje z naraščajočo starostjo.

Pri zelo nedonošenih dojenčkih (rojenih z 28 tedni gestacije ali manj) se lahko 2 do 3 dni po cepljenju pojavljajo daljši presledki med vdih, kot je normalno.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje cepiva Synflorix**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

- Tega cepiva ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).
- Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Ne zamrzujte.

Cepiva ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja cepiva, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje cepivo Synflorix

- Učinkovine so:

En 0,5-ml odmerek vsebuje:

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

<sup>1</sup> adsorbiran na aluminijev fosfat 0,5 miligrama Al<sup>3+</sup> celokupno

<sup>2</sup> konjugiran na nosilno beljakovino D  
(pridobljena iz netipiziranega *Haemophilus influenzae*) 9–16 mikrogramov

<sup>3</sup> konjugiran na nosilno beljakovino tetanusnega toksoida 5–10 mikrogramov

<sup>4</sup> konjugiran na nosilno beljakovino davičnega toksoida 3–6 mikrogramov

- Pomožni snovi sta natrijev klorid (glejte poglavje 2 za dodatne informacije) in voda za injekcije.

### Izgled cepiva Synflorix in vsebina pakiranja

- Suspenzija za injiciranje v večodmernem vsebniku (2 odmerka)
- Cepivo Synflorix je motna bela suspenzija.
- Cepivo Synflorix je na voljo v vialah z 2 odmerkoma v pakiranju po 100.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **Belgique/België/Belgien**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

#### **Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: +370 5 264 90 00  
info.lt@gsk.com

#### **България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

#### **Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

#### **Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 2 22 00 11 11  
cz.info@gsk.com

#### **Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36-1-2255300

**Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

**Deutschland**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Tel: + 49 (0)89 360448701  
produkt.info@gsk.com

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: +372 667 6900  
estonia@gsk.com

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline A.E.B.E  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 902 202 700  
es-ci@gsk.com

**France**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44  
diam@gsk.com

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel.: + 385 (0)1 6051999

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd  
Tel: + 353 (0)1 495 5000

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel:+ 39 (0)45 9218 111

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00  
gskcyprus@gsk.com

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd  
Tel: + 356 21 238131

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)30 69 38 100  
nlinfo@gsk.com

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**Polska**

GSK Services Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (22) 576 9000

**Portugal**

GlaxoSmithKline - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: + 351 21 412 95 00  
FI.PT@gsk.com

**România**

GlaxoSmithKline (GSK) SRL  
Tel: +40 (0)21 3028 208

**Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00  
medical.x.si@gsk.com

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
repcia.sk@gsk.com

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30  
Finland.tuoteinfo@gsk.com

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK

Tel: + 371 67312687  
lv-epasts@gsk.com

Tel: +44 (0)800 221 441  
customercontactuk@gsk.com

## **Navodilo je bilo nazadnje revidirano**

### **Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<http://www.ema.europa.eu/>

---

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Med shranjevanjem vial se lahko pojavi drobna bela usedlina z bistrim, brezbarvnim supernatantom. To ni znak kvarjenja.

Pred pretresanjem in po njem morate vsebino vial pred uporabo pregledati in se prepričati, da ne vsebuje delcev in/ali ni nenormalnega videza. Če opazite eno ali drugo, morate cepivo zavreči.

Pred uporabo morate pustiti, da cepivo doseže sobno temperaturo.

Cepivo pred uporabo dobro pretresite.

Po prvem odprtju vial z 2 odmerkoma je priporočljivo, da cepivo uporabite takoj. Če ni uporabljeno takoj, ga je treba shraniti v hladilniku (2 °C – 8 °C). Če ni porabljeno v 6 urah, ga morate zavreči.

Ko uporabljate večodmerno vialo, morate vsak 0,5-ml odmerek izvleči s sterilno iglo in brizgo; upoštevati morate previdnostne ukrepe, da boste preprečili onesnaženje vsebine.

Cepivo je le za intramuskularno uporabo. Ne injicirajte intravaskularno.

Če uporabite cepivo Synflorix sočasno z drugimi cepivi, uporabite za injiciranje različna mesta.

Cepiva Synflorix ne smete mešati z drugimi cepivi. Če odmerek cepiva povlečete v injekcijsko brizgo z injekcijsko iglo, je potrebno to injekcijsko iglo nadomestiti z injekcijsko iglo primerno za intramuskularno aplikacijo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.



## Navodilo za uporabo

### Synflorix suspenzija za injiciranje v večodmernem vsebniku (4 odmerki) konjugirano, adsorbirano cepivo s pnevmokoknimi polisaharidi

**Preden vaš otrok prične dobivati to cepivo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.
- Cepivo je bilo predpisano vašemu otroku in ga ne smete dajati drugim.
- Če pri vašem otroku opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je cepivo Synflorix in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok prejel cepivo Synflorix
3. Kako uporabljati cepivo Synflorix
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Synflorix
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je cepivo Synflorix in za kaj ga uporabljamo

Synflorix je konjugirano pnevmokokno cepivo. Vašega otroka bo s tem cepivom cepil zdravnik ali medicinska sestra.

#### Uporabljamo ga za zaščito otrok od 6. tedna do 5. leta starosti pred:

bakterijo, imenovano "*Streptococcus pneumoniae*". Ta bakterija lahko povzroči resne bolezni, med drugim meningitis, sepso in bakteriemijo (bakterije v krvi), kot tudi okužbo ušes ali pljučnico.

#### Kako cepivo Synflorix deluje

Cepivo Synflorix pomaga, da telo ustvari svoja lastna protitelesa. Protitelesa so del telesnega obrambnega (imunskega) sistema in otroka zaščitijo pred temi boleznimi.

#### 2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok prejel cepivo Synflorix

##### Vaš otrok cepiva Synflorix ne sme prejeti:

- če je alergičen na učinkovine ali katero koli sestavino tega cepiva (navedeno v poglavju 6). Med znaki alergijske reakcije so lahko srbeč izpuščaj na koži, kratka sapa in oteklost obraza ali jezika.
- če ima kakšno hudo okužbo z visoko telesno temperaturo (več kot 38 °C). V takšnem primeru bo zdravnik cepljenje odložil, dokler se otrokovo stanje ne izboljša. Blaga okužba, npr. prehlad, pa ne pomeni težave. Kljub temu se o tem najprej pogovorite z zdravnikom.

Vaš otrok ne sme dobiti cepiva Synflorix, če zanj velja karkoli od navedenega. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vaš otrok dobi cepivo Synflorix.

#### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred uporabo tega cepiva se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom:

- če ima vaš otrok kakšne težave s strjevanjem krvi (krvavitve) ali se mu zlahka pojavijo podplutbe.

Pri otrocih starejših od 2 let se lahko pojavi omedlevica po vsakem injiciranju z iglo ali celo pred njim. Zato morate zdravniku ali medicinski sestri povedati, če je vaš otrok omedlel pri kakšni predhodni injekciji.

Kot velja za vsa cepiva, je tudi pri cepivu Synflorix mogoče, da vseh cepljenih otrok ne zaščiti povsem.

Cepivo Synflorix zaščiti samo pred okužbami z bakterijami, proti katerim je cepivo pripravljeno.

Zgodi se lahko, da otrokom z oslabeлим imunskim sistemom (npr. zaradi okužbe z virusom humane imunске pomanjkljivosti (HIV) ali imunosupresivne terapije) cepivo Synflorix ne koristi v polni meri.

Če niste prepričani, se pred uporabo cepiva Synflorix posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Otroci, starejši od 5 let**

Pri otrocih starejših od 5 let varnost in učinkovitost cepiva nista bili ocenjeni, zato cepljenje teh otrok ni priporočljivo.

### **Druga zdravila in cepivo Synflorix**

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če otrok uporablja ali je pred kratkim uporabljal ali pa bo morda začel uporabljati katerokoli drugo zdravilo. Prav tako morate povedati, če je otrok pred kratkim imel kakršnokoli drugo cepljenje. Če otrok dobiva zdravila, ki poslabšajo sposobnost imunskega sistema za premagovanje okužb, cepivo Synflorix morda ne bo delovalo enako dobro.

Cepivo Synflorix je mogoče uporabiti hkrati z drugimi otroškimi cepivi, npr. proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju, *Haemophilus influenzae* tipa b, peroralnim ali inaktiviranim cepivom proti otroški paralizi (poliu), hepatitisu B, ošpicam, mumpsu in rdečkam, noricam, peroralnim cepivom proti rotavirusom ter s konjugiranimi cepivi proti meningokokom serološke skupine C in seroloških skupin A, C, W-135 in Y. Vsako cepivo bodo otroku vbrizgali na drugo mesto.

Zdravnik vam bo morda naročil, da otroku pred cepljenjem ali takoj po cepljenju s cepivom Synflorix date zdravilo za znižanje zvišane telesne temperature (vročine) (kot npr. paracetamol), še posebno otrokom, ki so hkrati cepljeni s cepivom Synflorix in polnoceličnimi cepivi proti oslovskemu kašlju. Zdravila, ki znižujejo zvišano telesno temperaturo, je priporočljivo dati tudi otrokom, ki imajo konvulzivne motnje ali imajo v anamnezi vročinske krče.

Toda če otrok dobi paracetamol pred cepljenjem ali takoj po cepljenju s cepivom Synflorix, so pridobljene ravni protiteles lahko rahlo znižane. Ni znano ali znižanje ravni protiteles vpliva na zaščito proti pnevmokokni bolezni.

### **Cepivo Synflorix vsebuje natrij.**

To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar pomeni, da je praktično "brez natrija".

## **3. Kako uporabljati cepivo Synflorix**

### **Uporaba cepiva**

Cepivo Synflorix je treba vedno vbrizgati v mišico. Praviloma ga bo zdravnik vbrizgal v stegno ali nadlaht.

## **Koliko cepiva se uporabi**

Praviloma bo otrok (od 6 tednov do 6 mesecev starosti) dobil zaporedje 4 injekcij v skladu z uradnimi priporočili, zdravnik pa se lahko odloči tudi za kakšen drugačen raspored. Pomembno je, da upoštevate navodila zdravnika ali medicinske sestre, da bo otrok dobil celotno zaporedje injekcij.

- Med injekcijami cepiva mora miniti vsaj en mesec, razen pri zadnji injekciji (obnovitveni odmerek), ki bo uporabljena vsaj 6 mesecev po tretji injekciji.
- Prvo injekcijo lahko otrok dobi od 6. tedna starosti naprej. Zadnjo injekcijo (obnovitveni odmerek) lahko dobi od 9. meseca starosti dalje.
- Zdravnik vam bo povedal, kdaj mora otrok priti po naslednje injekcije.

Nedonošenčki (rojeni po 27. in pred 37. tednom nosečnosti)

Otrok (od 2 do 6 mesecev starosti) bo dobil 3 injekcije; med posameznimi odmerki bo presledek vsaj enega meseca. Vsaj šest mesecev po zadnji injekciji bo otrok dobil še dodatno injekcijo (obnovitveni odmerek).

Dojenčki v starosti od 7 do 11 mesecev dobijo 2 injekciji. Med injekcijama cepiva mora miniti vsaj en mesec. Tretji (obnovitveni) odmerek otrok dobi v drugem letu življenja in s presledkom vsaj 2 meseca.

Otroci v starosti od 12 mesecev do 5 let dobijo 2 injekciji. Med injekcijama cepiva morata miniti vsaj dva meseca.

Posebne skupine:

Otroci, stari 6 rednov do 5 let, ki so bolj izpostavljeni pnevmokoknim okužbam (npr. otroci, okuženi s HIV, z boleznijo srpastih celic ali okvarjenim ali nenormalnim delovanjem vranice), lahko dobijo cepivo Synflorix. Prosimo, pogovorite se s svojim zdravnikom o številu in časovnem razporedu injekcij, ki jih bo dobil vaš otrok.

## **Če otrok zamudi eno injekcijo**

Če otrok zamudi predvideno injekcijo, je pomembno, da se dogovorite za nov datum obiska pri zdravniku. Ob tem obisku se boste z vašim zdravnikom lahko pogovorili, kakšne ukrepe je potrebno sprejeti za zaščito vašega otroka.

Če imate dodatna vprašanja glede uporabe tega cepiva, vprašajte vašega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to cepivo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh cepljenih. Uporaba tega cepiva lahko povzroči naslednje neželene učinke:

Zelo redko se lahko pojavijo hude alergijske reakcije (pri največ 1 od 10.000 odmerkov cepiva). Prepoznamo jih lahko po:

- dvignjenem in srbečem izpuščaju (koprivnica)
- oteklosti, včasih obraza in ust (angioedem), ki povzroča težave z dihanjem
- kolapsu

Ti učinki se po navadi pojavijo, še preden zapustite zdravnikovo ordinacijo. Toda če se otroku pojavi kateri koli od teh simptomov, se morate nujno posvetovati z zdravnikom.

**Zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 odmerkov cepiva)

- bolečine, pordelost in otekline na mestu, kamor je bilo vbrizgano cepivo
- visoka telesna temperatura 38 °C ali več (vročina)
- zaspanost
- razdražljivost
- izguba teka.

**Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 odmerkov cepiva)

- zatrdelost na mestu, kamor je bilo vbrizgano cepivo.

**Občasni** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 odmerkov cepiva)

- srbečica, krvni strdek, krvavitev ali majhna bula na mestu, kamor je bilo vbrizgano cepivo
- siljenje na bruhanje, driska ali bruhanje
- nenavaden jok
- prehodna ustavitev dihanja (apneja), če je otrok nedonošenček (rojen pred ali v 28. tednu nosečnosti)
- glavobol
- kožni izpuščaj
- difuzna oteklost uda v katerega je bilo injicirano cepivo, ki včasih zajame tudi sosednji sklep
- koprivnica.

**Redki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 odmerkov cepiva)

- napadi krčev brez zvišane telesne temperature ali zaradi zvišane telesne temperature (vročine)
- alergijske reakcije, npr. alergije na koži
- kolaps (nenaden pojav mlahavosti mišic), obdobja nezavesti ali zmanjšanega zavedanja ter bledica ali modrikasta obarvanost kože.

**Zelo redki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 odmerkov cepiva)

- Kawasakijska bolezen (pomembnejši znaki bolezni so npr.: povišana telesna temperatura, izpuščaj na koži, otekle bezgavke, vnetje in izpuščaj na sluznicah ust in žrela).

Obnovitveni odmerki cepiva Synflorix lahko povečajo tveganje za neželene učinke.

Pri otrocih, starejših od 12 mesecev, se tveganje bolečin na mestu injiciranja morda povečuje z naraščajočo starostjo.

Pri zelo nedonošenih dojenčkih (rojenih z 28 tedni gestacije ali manj) se lahko 2 do 3 dni po cepljenju pojavljajo daljši presledki med vdih, kot je normalno.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje cepiva Synflorix**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

- Tega cepiva ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).
- Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Ne zamrzujte.

Cepiva ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja cepiva, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje cepivo Synflorix

- Učinkovine so:

En 0,5-ml odmerek vsebuje:

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

<sup>1</sup> adsorbiran na aluminijev fosfat 0,5 miligrama Al<sup>3+</sup> celokupno

<sup>2</sup> konjugiran na nosilno beljakovino D  
(pridobljena iz netipiziranega *Haemophilus influenzae*) 9–16 mikrogramov

<sup>3</sup> konjugiran na nosilno beljakovino tetanusnega toksoida 5–10 mikrogramov

<sup>4</sup> konjugiran na nosilno beljakovino davičnega toksoida 3–6 mikrogramov

- Pomožni snovi so: natrijev klorid (glejte poglavje 2 za dodatne informacije), 2-fenoksietanol in voda za injekcije.

### Izgled cepiva Synflorix in vsebina pakiranja

- Suspenzija za injiciranje v večodmernem vsebniku (4 odmerki)
- Cepivo Synflorix je motna bela suspenzija.
- Cepivo Synflorix je na voljo v vialah s 4 odmerki v pakiranjih po 10 ali 100.
- Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **Belgique/België/Belgien**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

#### **Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: +370 5 264 90 00  
info.lt@gsk.com

#### **България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

#### **Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

#### **Česká republika**

#### **Magyarország**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 2 22 00 11 11  
cz.info@gsk.com

**Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

**Deutschland**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Tel: + 49 (0)89 360448701  
produkt.info@gsk.com

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: +372 667 6900  
estonia@gsk.com

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline A.E.B.E  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 902 202 700  
es-ci@gsk.com

**France**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44  
diam@gsk.com

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel.: + 385 (0)1 6051999

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd  
Tel: + 353 (0)1 495 5000

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel:+ 39 (0)45 9218 111

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00  
gskcyprus@gsk.com

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36-1-2255300

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd  
Tel: + 356 21 238131

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)30 69 38 100  
nlinfo@gsk.com

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**Polska**

GSK Services Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (22) 576 9000

**Portugal**

GlaxoSmithKline - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: + 351 21 412 95 00  
FI.PT@gsk.com

**România**

GlaxoSmithKline (GSK) SRL  
Tel: +40 (0)21 3028 208

**Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00  
medical.x.si@gsk.com

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
repcia.sk@gsk.com

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30  
Finland.tuoteinfo@gsk.com

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
lv-epasts@gsk.com

**United Kingdom**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano****Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<http://www.ema.europa.eu/>

-----

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Med shranjevanjem vial se lahko pojavi drobna bela usedlina z bistrim, brezbarvnim supernatantom. To ni znak kvarjenja.

Pred pretresanjem in po njem morate vsebino vial pred uporabo pregledati in se prepričati, da ne vsebuje delcev in/ali ni nenormalnega videza. Če opazite eno ali drugo, morate cepivo zavreči.

Pred uporabo morate pustiti, da cepivo doseže sobno temperaturo.

Cepivo pred uporabo dobro pretresite.

Po prvem odprtju vial s 4 odmerki je cepivo lahko shranjeno največ 28 dni v hladilniku (2 °C – 8 °C). Če ni porabljeno v 28 dneh, ga morate zavreči.

Ko uporabljate večodmerno vialo, morate vsak 0,5-ml odmerek izvleči s sterilno iglo in brizgo; upoštevati morate previdnostne ukrepe, da boste preprečili onesnaženje vsebine.

Cepivo je le za intramuskularno uporabo. Ne injicirajte intravaskularno.

Če uporabite cepivo Synflorix sočasno z drugimi cepivi, uporabite za injiciranje različna mesta.

Cepiva Synflorix ne smete mešati z drugimi cepivi. Če odmerek cepiva povlečete v injekcijsko brizgo z injekcijsko iglo, je potrebno to injekcijsko iglo nadomestiti z injekcijsko iglo primerno za intramuskularno aplikacijo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.