

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

## Synflorix suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

## Synflorix suspenzija za injekciju

Synflorix suspenzija za injekciju u višedoznom spremniku (2 doze)

Synflorix suspenzija za injekciju u višedoznom spremniku (4 doze)

Cjepivo protiv pneumokoka, polisaharidno, konjugirano, adsorbirano

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 doza (0,5 ml) sadrži:

|                                                     |              |
|-----------------------------------------------------|--------------|
| Pneumokokni polisaharid serotipa 1 <sup>1,2</sup>   | 1 mikrogram  |
| Pneumokokni polisaharid serotipa 4 <sup>1,2</sup>   | 3 mikrograma |
| Pneumokokni polisaharid serotipa 5 <sup>1,2</sup>   | 1 mikrogram  |
| Pneumokokni polisaharid serotipa 6B <sup>1,2</sup>  | 1 mikrogram  |
| Pneumokokni polisaharid serotipa 7F <sup>1,2</sup>  | 1 mikrogram  |
| Pneumokokni polisaharid serotipa 9V <sup>1,2</sup>  | 1 mikrogram  |
| Pneumokokni polisaharid serotipa 14 <sup>1,2</sup>  | 1 mikrogram  |
| Pneumokokni polisaharid serotipa 18C <sup>1,3</sup> | 3 mikrograma |
| Pneumokokni polisaharid serotipa 19F <sup>1,4</sup> | 3 mikrograma |
| Pneumokokni polisaharid serotipa 23F <sup>1,2</sup> | 1 mikrogram  |

<sup>1</sup> adsorbirani na aluminijev fosfat

ukupno 0,5 miligrama  $\text{Al}^{3+}$

<sup>2</sup>konjugirani na protein D, proteinski nosač (dobiven iz netipiziranog *Haemophilus influenzae*)

9 - 16 mikrograma

<sup>3</sup> konjugiran na tetanusni toksoid proteinski nosač

5 - 10 mikrograma

<sup>4</sup>konjugiran na difterijski toksoid proteinski nosač

3 - 6 mikrograma

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju (injekcija).

Cjepivo je mutna bijela suspenzija.

#### 4. KLINIČKI PODACI

## 4.1 Terapijske indikacije

Aktivna imunizacija protiv invazivne bolesti, upale pluća i akutne upale srednjeg uha izazvanih bakterijom *Streptococcus pneumoniae* u dojenčadi i djece u dobi od 6 tjedana do 5 godina. Vidjeti dijelove 4.4 i 5.1 za informacije o zaštiti od specifičnih pneumokoknih serotipova.

Primjena cjepiva Synflorix mora biti temeljena na osnovi službenih preporuka koje uzimaju u obzir utjecaj pneumokoknih bolesti u različitim dobnim skupinama kao i varijabilnost epidemiologije u različitim zemljopisnim područjima.

## 4.2 Doziranje i način primjene

## Doziranje

Raspored imunizacije cjepivom Synflorix mora se zasnivati na službenim preporukama.

Preporučuje se da osobe koje prime prvu dozu cjepiva Synflorix u potpunosti završe ciklus cijepljenja cjepivom Synflorix.

### **Dojenčad u dobi od 6 tjedana do 6 mjeseci**

#### Primarna imunizacija s tri doze

Preporučeni raspored imunizacije koji osigurava optimalnu zaštitu sastoji se od četiri doze, svaka od 0,5 ml. Primarna imunizacija dojenčadi sastoji se od tri doze, pri čemu se prva doza uobičajeno primjenjuje u dobi od 2 mjeseca, s razmakom od najmanje 1 mjesec između pojedinih doza. Prva doza se može primijeniti već u dobi od navršenih 6 tjedana. Primjena doze docjepljivanja (četvrte doze) (docjepljivanje) preporučuje se najmanje 6 mjeseci nakon posljednje doze primarne imunizacije i može se primijeniti od navršenih 9 mjeseci nadalje (po mogućnosti u dobi između 12 i 15 mjeseci) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

#### Primarna imunizacija s dvije doze

Alternativno, kada se Synflorix primjenjuje kao dio rutinskog nacionalnog programa imunizacije dojenčadi, može se cijepiti slijedom od ukupno tri doze, svaka od 0,5 ml. Prva doza može se primijeniti već u dobi od navršenih 6 tjedana, a druga doza 2 mjeseca nakon prve doze. Dozu docjepljivanja (treću dozu) preporučuje se primijeniti najmanje 6 mjeseci nakon posljednje doze primarne imunizacije, a može se dati od navršenih 9 mjeseci nadalje (po mogućnosti u dobi između 12 i 15 mjeseci) (vidjeti dio 5.1).

### **Prijevremeno rođena dojenčad (rođena između 27 i 36 tjedana gestacije)**

U prijevremeno rođene dojenčadi, nakon barem 27 tjedana gestacije, preporučeni raspored imunizacije sastoji se od ukupno četiri doze, svaka od 0,5 ml. Primarna imunizacija dojenčadi obuhvaća tri doze, pri čemu se prva primjenjuje u dobi od 2 mjeseca, s razmakom od najmanje 1 mjeseca između pojedinih doza. Doza docjepljivanja (četvrta doza) preporučuje se najmanje 6 mjeseci nakon posljednje doze primarne imunizacije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

### **Necijepljena dojenčad i djeca u dobi od $\geq 7$ mjeseci**

- dojenčad u dobi od 7 do 11 mjeseci: raspored cijepljenja se sastoji od dvije doze primarne imunizacije od 0,5 ml s razmakom od najmanje 1 mjeseca između pojedinih doza. Doza docjepljivanja (treća doza) preporučuje se u drugoj godini života s razmakom od najmanje 2 mjeseca nakon posljednje doze primarne imunizacije.
- djeca u dobi od 12 mjeseci do 5 godina: raspored cijepljenja se sastoji od dvije doze od 0,5 ml s razmakom od najmanje 2 mjeseca između pojedinih doza.

### **Posebne populacije**

U osoba koje imaju podležuća stanja koja predstavljaju predispoziciju za invazivnu pneumokoknu bolest (kao što su infekcija virusom humane imunodeficiencije [HIV], anemija srpastih stanica ili poremećaj funkcije slezene), Synflorix se može primijeniti u skladu s gore navedenim rasporedom osim što se raspored cijepljenja s 3 doze mora primijeniti kao primarna imunizacija u dojenčadi kod koje se započinje s cijepljenjem u dobi od 6 tjedana do 6 mjeseci (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

### **Pedijatrijska populacija**

Nije utvrđena djelotvornost i sigurnost primjene cjepiva Synflorix u djece starije od 5 godina.

### **Primjena cjepiva Synflorix i drugih konjugiranih cjepiva protiv pneumokoka**

Dostupni su ograničeni klinički podaci o kombiniranoj primjeni cjepiva Synflorix i 13-valentnog konjugiranog pneumokoknog cjepiva (PCV13) u imunizacijskom ciklusu pojedinca (vidjeti dio 5.1).

## Način primjene

Cjepivo se daje intramuskularnom injekcijom. Preporučena mjesta primjene su anterolateralni dio bedra u dojenčadi ili deltoidni mišić nadlaktice u male djece.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili na bilo koji od proteinskih nosača.

Poput ostalih cjepiva, primjenu cjepiva Synflorix treba odgoditi u djece koja pate od teške akutne febrilne bolesti. Međutim lakša infekcija, kao što je prehlada, ne treba biti razlogom odgađanja cijepljenja.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, potrebno je jasno zabilježiti naziv i broj serije primijenjenog lijeka.

#### Prije imunizacije

Kao kod ostalih injicirajućih cjepiva, mora se osigurati dostupnost odgovarajuće medicinske skrbi i nadzora u slučaju rijetke anafilaktičke reakcije nakon primjene cjepiva.

Mora se razmotriti potencijalan rizik od apneje i potreba za praćenjem funkcije disanja tijekom 48 - 72 sata kod primarne imunizacije prijevremeno rođene dojenčadi (rođene prije ili s 28 tjedana gestacije), a osobito one s anamnezom nezrelosti dišnog sustava. S obzirom da je pozitivan učinak cijepljenja velik u ovoj skupini dojenčadi, cijepljenje se ne smije uskratiti niti odgađati.

Synflorix se ne smije niti u kojem slučaju primjenjivati intravaskularno ili intradermalno. Nisu dostupni podaci o supkutanoj primjeni cjepiva Synflorix.

Kod djece od 2 godine može se dogoditi sinkopa (nesvjestica) nakon, ili čak i prije cijepljenja kao psihogena reakcija na ubod s iglom. Važno je da postoje utvrđene procedure kako bi se izbjegle ozljede prilikom nesvjestice.

Poput ostalih cjepiva koja se primjenjuju intramuskularno, Synflorix se mora davati s oprezom u djece s trombocitopenijom ili poremećajem koagulacije, s obzirom da u njih može doći do krvarenja nakon intramuskularne primjene.

#### Informacije o zaštiti koju pruža cjepivo

Također je potrebno slijediti službene preporuke za imunizaciju protiv difterije, tetanusa i *Haemophilus influenzae* tip b.

Nema dovoljno dokaza da Synflorix pruža zaštitu od pneumokoknih serotipova koji nisu sadržani u cjepivu osim ukriženo reaktivnog serotipa 19A (vidjeti dio 5.1.) ili od netipiziranog *Haemophilus influenzae*. Synflorix ne pruža zaštitu od drugih mikroorganizama.

Kao i kod ostalih cjepiva, Synflorix možda neće zaštititi svu cijepljenu djecu od invazivne pneumokokne bolesti, upale pluća ili upale srednjeg uha uzrokovane serotipovima koji su sadržani u cjepivu i ukriženo reaktivnim serotipom 19A. Osim toga, s obzirom da upalu srednjeg uha i upalu pluća mogu izazvati mnogi drugi mikroorganizmi osim serotipova *Streptococcus pneumoniae* sadržanih u cjepivu, očekuje se da će ukupna zaštita od tih bolesti biti ograničena i znatno niža od

zaštite protiv invazivne bolesti koju uzrokuju serotipovi sadržani u cjepivu i serotip 19A (vidjeti dio 5.1).

U kliničkim ispitivanjima Synflorix je izazvao imunološki odgovor na svih deset serotipova sadržanih u cjepivu, ali jačina odgovora je varirala između serotipova. Funkcionalni imunološki odgovor na serotipove 1 i 5 bio je slabiji u odnosu na odgovor na sve druge serotipove sadržane u cjepivu. Nije poznato hoće li ovakva slabija funkcionalna reakcija protiv serotipova 1 i 5 rezultirati slabijom zaštitnom djelotvornošću protiv invazivne bolesti, upale pluća ili upale srednjeg uha izazvanih ovim serotipovima (vidjeti dio 5.1).

Djecu se mora cijepiti cjepivom Synflorix dozom koja odgovara njihovoj dobi u trenutku početka ciklusa cijepljenja (vidjeti dio 4.2).

### Imunosupresivna terapija i imunodeficijencija

Djeca s oslabljenim imunološkim odgovorom, bilo zbog primjene imunosupresivne terapije, genetskog nedostatka, HIV-infekcije, prenatalne izloženosti antiretrovirusnoj terapiji i/ili HIV-u ili drugih uzroka, mogu imati slabiji odgovor stvaranjem protutijela na cijepljenje.

Dostupni su podaci o sigurnosti primjene i imunogenosti u dojenčadi s HIV-infekcijom (asimptomatskom ili blago simptomatskom prema klasifikaciji SZO-a), HIV-negativne dojenčadi koju su rodile HIV-pozitivne majke, djece s anemijom srpastih stanica i djece s poremećajima funkcije slezene (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Nisu dostupni podaci o sigurnosti primjene i imunogenosti cjepiva Synflorix kod pripadnika drugih specifičnih imunokompromitiranih skupina, pa odluku o cijepljenju treba donijeti na individualnoj osnovi (vidjeti dio 4.2).

Primjena pneumokoknog konjugiranog cjepiva nije zamjena za primjenu 23-valentnih pneumokoknih polisaharidnih cjepiva u djece u dobi od  $\geq 2$  godine sa stanjima koja ih čine podložnijima invazivnim bolestima uzrokovanim bakterijom *Streptococcus pneumoniae* (poput anemije srpastih stanica, asplenije, HIV infekcije, kronične bolesti ili drugih imunokompromitirajućih stanja). Kad god se to preporučuje, rizična djeca u dobi od  $\geq 24$  mjeseca koja su već primila primarni ciklus cjepiva Synflorix moraju primiti 23-valentno pneumokokno polisaharidno cjepivo. Razmak između pneumokoknog konjugiranog cjepiva (Synflorix) i 23-valentnog pneumokoknog polisaharidnog cjepiva ne smije biti manji od 8 tjedana. Nema dostupnih podataka koji ukazuju može li primjena pneumokoknog polisaharidnog cjepiva u djece koja su primarno primila Synflorix rezultirati smanjenom osjetljivošću na daljnje doze pneumokoknog polisaharidnog ili na pneumokokno konjugirano cjepivo.

### Profilaktička primjena antipiretika

Profilaktička primjena antipiretika prije ili odmah nakon primjene cjepiva može smanjiti incidenciju i intenzitet febrilnih reakcija nakon cijepljenja. Klinički podaci dobiveni primjenom paracetamola i ibuprofena ukazuju da profilaktička primjena paracetamola može smanjiti stopu vrućice, dok profilaktička primjena ibuprofena pokazuje ograničeni učinak u smanjenju stope vrućice. Klinički podaci ukazuju da paracetamol može smanjiti imunološki odgovor na Synflorix. Međutim, klinički značaj ove opservacije nije poznat.

Preporučuje se profilaktička primjena antipiretičkog lijeka:

- za svu djecu koja primaju Synflorix istovremeno s cjepivima koja sadrže cjelostanično cjepivo protiv pertusisa zbog više stope febrilnih reakcija (vidjeti dio 4.8).
  - za djecu s konvulzivnim napadajima ili s prethodnom anamnezom febrilnih konvulzija.
- Terapija antipireticima treba se započeti prema lokalnim smjernicama za liječenje.

### Sadržaj natrija

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

## 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

### Primjena s drugim cjepivima

Synflorix se može primijeniti istodobno s bilo kojim od sljedećih monovalentnih ili kombiniranih cjepiva [uključujući DTPa-HBV-IPV/Hib i DTPw-HBV/Hib]: cjepivo protiv difterije, tetanusa i nestaničnog pertusisa (DTPa), cjepivo protiv hepatitisa B (HBV), inaktivirano cjepivo protiv poliomijelitisa (IPV), cjepivo protiv *Haemophilus influenzae* tipa b (Hib), cjepivo protiv difterije, tetanusa i cjelostaničnog pertusisa (DTPw), cjepivo protiv morbila, parotitisa i rubele (MoPaRu), cjepivo protiv vodenih kozica (V), konjugirano cjepivo protiv meningokoka serogrupe C (CRM<sub>197</sub> i TT konjugati), konjugirano cjepivo protiv meningokoka serogrupa A, C, W-135 i Y (TT konjugat), oralno cjepivo protiv poliomijelitisa (OPV) i oralno cjepivo protiv rotavirusa. Različita cjepiva u injekcijama moraju se uvijek primjenjivati na različitim ubodnim mjestima.

Klinička ispitivanja su pokazala da imunološki odgovori i sigurnosni profili istodobno primjenjivanih cjepiva nisu promijenjeni, s iznimkom imunološkog odgovora na inaktivirani poliovirus tipa 2, za koji su primijećeni nekonzistentni rezultati tijekom ispitivanja (seroprotekcija koja varira od 78% do 100%). Nadalje, kada se cjepivo protiv meningokoka serogrupa A, C, W-135 i Y (TT konjugat) primjenjivalo istodobno s dozom docjepljivanja cjepiva Synflorix tijekom druge godine života u djece koja su primila 3 primarne doze cjepiva Synflorix, za jedan je pneumokokni serotip (18 C) primijećena niža geometrijska srednja koncentracija (engl. *geometric mean concentration*, GMC) protutijela i niži geometrijski srednji titar u opsonofagocitnom testu (OPA GMT). Istodobna primjena nije utjecala na preostalih devet pneumokoknih serotipova. Primijećen je pojačan odgovor protutijelima na Hib-TT konjugat, antigene difterije i tetanusa. Klinički značaj gore navedenih zapažanja nije poznat.

### Primjena sa sistemskim imunosupresivnim lijekovima

Poput ostalih cjepiva, može se očekivati da u bolesnika koji primaju imunosupresivnu terapiju izostane primjereni imunološki odgovor.

### Primjena s antipireticima u profilaktičkoj primjeni

Klinički podaci ukazuju na to da bi profilaktička primjena paracetamola, koji se koristi za sniženje stope mogućih febrilnih reakcija nakon cijepljenja, mogla smanjiti imunološki odgovor na Synflorix. Međutim, klinički značaj ovog zapažanja nije poznat. Vidjeti dio 4.4.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Synflorix nije namijenjen primjeni u odraslih. Podaci o primjeni tijekom trudnoće ili dojenja u ljudi nisu dostupni, kao ni ispitivanja reprodukcije u životinja.

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije značajno.

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost primjene cjepiva Synflorix ocijenjena je na temelju kliničkih ispitivanja koja su obuhvatila primjenu 63 905 doza cjepiva Synflorix u 22 429 zdrave djece i 137 prijevremeno rođene dojenčadi kao primarno cijepljenje. Nadalje, 19 466 djece i 116 prijevremeno rođene dojenčadi primilo je dozu docjepljivanja cjepiva Synflorix u drugoj godini života.

Sigurnost je također procjenjivana u 435 prethodno necijepljene djece u dobi od 2 do 5 godina, od kojih je 285 primilo 2 doze cjepiva Synflorix.

U svim ispitivanjima Synflorix je primjenjivan istodobno s preporučenim dječjim cjepivima.

U dojenčadi, najčešće nuspojave primijećene nakon primarnog cijepljenja bile su crvenilo na mjestu injekcije i razdražljivost, koji su se pojavili nakon približno 41% odnosno 55% svih doza. Nakon docjepljivanja najčešće nuspojave bile su bol na mjestu injekcije i razdražljivost, a javile su se u približno 51% odnosno 53% slučajeva. Većina ovih reakcija bile su blage do umjerene težine te nisu dugo trajale.

Nije primijećeno povećanje incidencije ili težine nuspojava s primjenom sljedećih doza u primarnom cijepljenju.

Lokalna reaktogenost primarnog ciklusa cijepljenja bila je slična u dojenčadi < 12 mjeseci i u djece > 12 mjeseci, osim bolnosti na mjestu primjene cjepiva, za koju je incidencija rasla s porastom dobi: bolnost je prijavljena u više od 39% dojenčadi < 12 mjeseci i u više od 58% djece > 12 mjeseci.

Nakon docjepljivanja veća je vjerojatnost da će djeca u dobi > 12 mjeseci imati reakcije na mjestu injekcije u usporedbi sa stopama primijećenima u dojenčadi tijekom primarne serije cijepljenja cjepivom Synflorix.

Nakon naknadne provedbe cijepljenja nakon propuštene ili odgođene imunizacije u djece u dobi od 12 do 23 mjeseca, urtikarija je prijavljena s većom učestalošću (manje često) u usporedbi sa stopama primijećenima u dojenčadi tijekom primarnog cijepljenja i docjepljivanja.

Reaktogenost je bila veća u djece koja su istovremeno primala cjelostanično cjepivo protiv pertusisa. U kliničkom ispitivanju djeca su dobivala ili Synflorix (N=603) ili 7-valentni Prevenar (N=203) istovremeno s cjepivom koje sadrži DTPw. Nakon primarnog ciklusa cijepljenja, prijavljena je vrućica  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  i to u 86,1% djece koja su primala Synflorix i u 82,9% djece koja su cijepljena 7-valentnim cjepivom Prevenar i  $> 39^{\circ}\text{C}$  u 14,7% djece koja su primala Synflorix i u 11,6% djece koja su cijepljena 7-valentnim cjepivom Prevenar.

U komparativnim kliničkim ispitivanjima incidencija lokalnih i općih nuspojava prijavljenih unutar 4 dana nakon svake doze cijepljenja bila je u jednakom rasponu kao nakon cijepljenja 7-valentnim cjepivom Prevenar.

#### Tabelarni popis nuspojava

Nuspojave (u svim dobnim skupinama) kategorizirane su prema učestalosti.

Učestalost nuspojava definirana je na sljedeći način:

|               |                                   |
|---------------|-----------------------------------|
| Vrlo često:   | ( $\geq 1/10$ )                   |
| Često:        | ( $\geq 1/100$ i $< 1/10$ )       |
| Manje često:  | ( $\geq 1/1000$ i $< 1/100$ )     |
| Rijetko:      | ( $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$ ) |
| Vrlo rijetko: | ( $< 1/10\ 000$ )                 |

Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

| Klasifikacija organskih sustava   | Učestalost   | Nuspojave                                                                           |
|-----------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Klinička ispitivanja</b>       |              |                                                                                     |
| Poremećaji imunološkog sustava    | rijetko      | alergijske reakcije (kao što su ekcem, alergijski dermatitis, atopijski dermatitis) |
|                                   | vrlo rijetko | angioedem                                                                           |
| Poremećaji metabolizma i prehrane | vrlo često   | gubitak apetita                                                                     |
| Psihijatrijski poremećaji         | vrlo često   | razdražljivost                                                                      |
|                                   | manje često  | abnormalan plač                                                                     |
| Poremećaji živčanog sustava       | vrlo često   | pospanost                                                                           |
|                                   | rijetko      | konvulzije (uključujući febrilne konvulzije)                                        |
| Krvožilni poremećaji              | vrlo rijetko | Kawasakijeva bolest                                                                 |

|                                                                                                                                                                   |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja                                                                                                                   | manje često            | apneja u izrazito prerano rođene djece ( $\leq 28$ tjedana gestacije) (vidjeti dio 4.4)                                                                                                                                                                                            |
| Poremećaji probavnog sustava                                                                                                                                      | manje često            | proljev, povraćanje                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva                                                                                                                                 | manje često<br>rijetko | osip<br>urtikarija                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene                                                                                                                     | vrlo često             | vrućica $\geq 38^{\circ}\text{C}$ rektalno (dob $< 2$ godine), bol, crvenilo, oticanje na mjestu injekcije                                                                                                                                                                         |
|                                                                                                                                                                   | često                  | vrućica $> 39^{\circ}\text{C}$ rektalno (dob $< 2$ godine), reakcije na mjestu injekcije, kao što je induracija mjesta injekcije,                                                                                                                                                  |
|                                                                                                                                                                   | manje često            | reakcije na mjestu injekcije, kao što je hematoma na mjestu injekcije, krvarenje i čvor                                                                                                                                                                                            |
| <i>Nuspojave dodatno prijavljene nakon docjepljivanja u primarnoj seriji cijepljenja i/ili nakon naknadne provedbe nakon propuštene ili odgođene imunizacije:</i> |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Poremećaji živčanog sustava                                                                                                                                       | manje često            | glavobolja (dob 2 do 5 godina)                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Poremećaji probavnog sustava                                                                                                                                      | manje često            | mučnina (dob 2 do 5 godina)                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene                                                                                                                     | često                  | vrućica $\geq 38^{\circ}\text{C}$ rektalno (dob 2 do 5 godina)                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                                                                                                                   | manje često            | vrućica $> 40^{\circ}\text{C}$ rektalno (dob $< 2$ godine), vrućica $> 39^{\circ}\text{C}$ rektalno (dob 2 do 5 godina), reakcije na mjestu injekcije, kao što su difuzno oticanje ekstremiteta u koji je cjepivo primijenjeno, a koje ponekad zahvaća i susjedni zglob, te svrbež |
| <b>Iskustva nakon stavljanja u promet</b>                                                                                                                         |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Poremećaji imunološkog sustava                                                                                                                                    | vrlo rijetko           | anafilaksija                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Poremećaji živčanog sustava                                                                                                                                       | rijetko                | hipotono-hiporesponzivna epizoda                                                                                                                                                                                                                                                   |

#### Posebne populacije

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

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

## **4.9 Predoziranje**

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: cjepiva, pneumokokna cjepiva, ATK oznaka: J07AL52

## Epidemiološki podaci

Deset pneumokoknih serotipova, sadržanih u ovom cjepivu, predstavljaju glavne serotipove uzročnika bolesti u Europi, koji pokrivaju oko 56% do 90% invazivne pneumokokne bolesti (IPB) u djece mlađe od 5 godina. U ovoj dobnoj skupini, serotipovi 1, 5 i 7F su odgovorni za 3,3% do 24,1% IPB-a, ovisno o zemlji i ispitivanom vremenskom razdoblju.

Upala pluća različitih etiologija vodeći je uzrok pobola i smrtnosti u dječjoj dobi diljem svijeta. U prospektivnim ispitivanjima procijenjeno je da 30 - 50% slučajeva upale pluća uzrokuje *Streptococcus pneumoniae*.

Akutna upala srednjeg uha (engl. *acute otitis media*, AOM) je česta bolest u djetinjstvu, s različitim etiologijama. Bakterije mogu biti odgovorne za 60 - 70% kliničkih epizoda AOM-a. *Streptococcus pneumoniae* i netipizirani *Haemophilus influenzae* (NTHi) su najčešći uzročnici bakterijskog AOM-a širom svijeta.

## Djelotvornost i učinkovitost u kliničkim ispitivanjima

U velikom dvostruko slijepom, klaster-randomiziranom, kontroliranom kliničkom ispitivanju faze III/IV provedenom u Finskoj (FinIP), djeca su bila randomizirana u 4 skupine prema dva rasporeda cijepljenja za dojenčad [primarna imunizacija s 2 doze (u 3. i 5. mjesecu života) ili 3 doze (u 3., 4. i 5. mjesecu života) te zatim doza docjepljivanja u dobi od 11 mjeseci ili više]. Djeca su primila ili Synflorix (2/3 klastera) ili cjepivo protiv hepatitisa kao kontrolu (1/3 klastera). U kohortama s naknadnom provedbom nakon propuštene ili odgođene imunizacije, djeca koja su prvu dozu cjepiva primila u dobi od 7 - 11 mjeseci primila su Synflorix ili cjepivo protiv hepatitisa B kao kontrolu prema rasporedu primarne imunizacije s 2 doze, a nakon toga i dozu docjepljivanja, dok su djeca koja su prvu dozu cjepiva primila u dobi od 12 - 18 mjeseci primila 2 doze ili cjepiva Synflorix ili cjepiva protiv hepatitisa A kao kontrolu. Prosječno vrijeme praćenja od prvog cijepljenja iznosilo je 24 do 28 mjeseci za invazivnu bolest i bolnički dijagnosticiranu upalu pluća. U ugniježđenom ispitivanju dojenčad je praćena do približno 21 mjeseca života s ciljem ocjenjivanja utjecaja na nazofaringealno kliconoštvo te AOM koji su prijavili roditelji, a dijagnosticirao liječnik.

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

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

### *Učinkovitost/djelotvornost u kohorti dojenčadi mlađe od 7 mjeseci kod uključivanja*

Učinkovitost ili djelotvornost cjepiva (UC/DC) pokazana je u prevenciji IPB-a potvrđenog kulturom, a uzrokovanog serotipovima pneumokoka zastupljenima u cjepivu kada je Synflorix dan dojenčadi u rasporedu 2+1 ili 3+1 u ispitivanju FinIP ili u rasporedu 3+1 u ispitivanju COMPAS (vidjeti Tablicu 1).

### **Tablica 1: Broj slučajeva IPB-a uzrokovanog serotipovima zastupljenima u cjepivu i učinkovitost (FinIP) ili djelotvornost (COMPAS) cjepiva u dojenčadi mlađe od 7 mjeseci u**

**trenutku uključivanja u ispitivanje koja su primila najmanje jednu dozu cjepiva (cjelokupna kohorta cijepljene dojenčadi)**

| Tip IPB-a                                                        | FinIP                        |                              |                         |                                    |                                      | COMPAS                       |             |                                    |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|-------------|------------------------------------|
|                                                                  | Broj slučajeva IPB-a         |                              |                         | UC<br>(95% CI)                     |                                      | Broj slučajeva IPB-a         |             | DC<br>(95% CI)                     |
|                                                                  | Synflorix<br>raspored<br>3+1 | Synflorix<br>raspored<br>2+1 | kontrola <sup>(2)</sup> | raspored<br>3+1                    | raspored<br>2+1                      | Synflorix<br>raspored<br>3+1 | kontrola    | raspored<br>3+1                    |
|                                                                  | N<br>10 273                  | N<br>10 054                  | N<br>10 200             |                                    |                                      | N<br>11 798                  | N<br>11 799 |                                    |
| IPB<br>serotipa<br>zastuplje-<br>nog u<br>cjepivu <sup>(1)</sup> | 0                            | 1                            | 12                      | 100% <sup>(3)</sup><br>(82,8; 100) | 91,8% <sup>(4)</sup><br>(58,3; 99,6) | 0                            | 18          | 100% <sup>(5)</sup><br>(77,3; 100) |
| IPB<br>uzrokovan<br>serotipom<br>6B                              | 0                            | 0                            | 5                       | 100%<br>(54,9; 100)                | 100%<br>(54,5; 100)                  | 0                            | 2           | -                                  |
| IPB<br>uzrokovan<br>serotipom<br>14                              | 0                            | 0                            | 4                       | 100%<br>(39,6; 100)                | 100%<br>(43,3; 100)                  | 0                            | 9           | 100%<br>(49,5; 100)                |

IPB invazivna pneumokokna bolest

UC/DC učinkovitost cjepiva (FinIP) ili djelotvornost cjepiva (COMPAS)

N broj ispitanika po grupi

CI interval pouzdanosti

- (1) U ispitivanju FinIP, osim serotipova 6B i 14, slučajevi IPB-a s kulturom potvrđenim serotipovima zastupljenima u cjepivu uključivali su 7F (1 slučaj u Synflorix 2+1 klasterima), 18C, 19F i 23F (po 1 slučaj od svakog u kontrolnim klasterima). U ispitivanju COMPAS su uz serotipove 6B i 14 u kontrolnoj skupini pronađeni i serotipovi 5 (2 slučaja), 18C (4 slučaja) i 23F (1 slučaj).
- (2) 2 grupe kontrolnih klastera dojenčadi su objedinjene
- (3) p-vrijednost < 0,0001
- (4) p-vrijednost=0,0009
- (5) u kohorti prema protokolu (engl. *according-to-protocol*, ATP) UC/DC je iznosio 100% (95% CI: 74,3; 100; 0 naspram 16 slučajeva)

U ispitivanju FinIP, sveukupna učinkovitost cjepiva protiv kulturom potvrđenog IPB-a bila je 100% (95% CI; 85,6; 100,0; 0 naspram 14 slučajeva) za 3+1 raspored, 85,8% (95% CI; 49,1; 97,8; 2 naspram 14 slučajeva) za 2+1 raspored i 93,0% (95% CI; 74,9; 98,9; 2 naspram 14 slučajeva) neovisno o primarnom rasporedu cijepljenja. U ispitivanju COMPAS, sveukupna djelotvornost cjepiva iznosila je 66,7% (95% CI, 21,8; 85,9; 7 naspram 21 slučaja).

*Učinkovitost nakon naknadne provedbe nakon propuštene ili odgođene imunizacije*

U 15 447 djece u cijepljenim kohortama nakon naknadne provedbe cijepljenja nakon propuštene ili odgođene imunizacije, nije bilo kulturom potvrđenih slučajeva IPB-a u Synflorix grupi dok je u kontrolnim grupama zabilježeno 5 IPB slučajeva izazvanih serotipovima zastupljenim u cjepivu (serotipovi 4, 6B, 7F, 14 i 19F).

Upala pluća

Djelotvornost protiv upale pluća ocijenjena je u ispitivanju COMPAS. Srednja vrijednost trajanja praćenja ATP kohorte, koje je započelo 2 tjedna nakon primjene 3. doze, iznosila je 23 mjeseca (raspon: 0 - 34 mjeseca) za međuanalizu te 30 mjeseci (raspon: 0 - 44 mjeseca) za analizu na kraju ispitivanja. Na kraju razdoblja praćenja ATP kohorte za međuanalizu srednja vrijednost dobi iznosila

je 29 mjeseci (raspon: 4 - 41 mjesec), a za analizu na kraju ispitivanja 36 mjeseci (raspon: 4 - 50 mjeseci). Udio ispitanika u ATP kohorti koji su primili dozu docjepljivanja iznosio je 92,3% u obje analize.

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

Izgledan bakterijski CAP (B-CAP) definira se kao radiološki potvrđeni slučajevi CAP-a kod kojih je utvrđena ili alveolarna konsolidacija/pleuralna efuzija na rendgenskoj snimci prsišta ili nealveolarni infiltrati uz vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP)  $\geq 40$  mg/l.

Djelotvornost cjepiva protiv B-CAP opažena u međuanalizi prikazana je u sljedećoj tablici (tablica 2).

**Tablica 2: Brojevi i postotci ispitanika u kojih su se prve epizode B-CAP počele javljati 2 tjedna nakon primjene 3. doze cjepiva Synflorix ili kontrolnog cjepiva te djelotvornost cjepiva (ATP kohorta)**

| Synflorix<br>N=10 295 |         | Kontrolno cjepivo<br>N=10 201 |         | Djelotvornost cjepiva        |
|-----------------------|---------|-------------------------------|---------|------------------------------|
| n                     | % (n/N) | n                             | % (n/N) |                              |
| 240                   | 2,3%    | 304                           | 3,0%    | 22,0%<br>(95% CI: 7,7; 34,2) |

N broj ispitanika po skupini

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

CI interval pouzdanosti

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

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

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

Rezultate ispitivanja COMPAS, koje je provedeno u Latinskoj Americi, treba tumačiti s oprezom zbog mogućih razlika u epidemiologiji upale pluća u različitim zemljopisnim područjima.

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

### Akutni otitis media (AOM)

Provedena su dva ispitivanja djelotvornosti – COMPAS i POET (*Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial* – ispitivanje djelotvornosti protiv pneumokoknog otitisa media) – u kojima su se primjenjivala konjugirana pneumokokna cjepiva koja sadrže protein D: Synflorix odnosno ispitivano 11-valentno konjugirano cjepivo (koje je dodatno sadržavalo i serotip 3).

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

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

| Vrsta ili uzrok AOM-a                                | Djelotvornost cjepiva<br>(95% CI)     |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------|
|                                                      | ATP <sup>(2)</sup>                    |
| Klinički AOM                                         | 16,1%<br>(-1,1; 30,4) <sup>(3)</sup>  |
| Bilo koji pneumokokni serotip                        | 56,1%<br>(13,4; 77,8)                 |
| 10 pneumokoknih serotipova zastupljenih u<br>cjepivu | 67,1%<br>(17,0; 86,9)                 |
| Netipizirani <i>Haemophilus influenzae</i> (NTHi)    | 15,0% <sup>(4)</sup><br>(-83,8; 60,7) |

CI interval pouzdanosti

(1) prva epizoda

(2) razdoblje praćenja do najviše 40 mjeseci koje je započelo 2 tjedna nakon treće doze primarne imunizacije

(3) nije statistički značajno prema unaprijed definiranim kriterijima (jednostrana p-vrijednost = 0,032). Međutim, u cjelokupnoj procijepljenoj kohorti je djelotvornost cjepiva protiv prve kliničke epizode AOM-a iznosila 19% (95% CI: 4,4;31,4).

(4) nije statistički značajno

U drugom velikom randomiziranom, dvostruko-slijepom ispitivanju (POET) provedenom u Republici Češkoj i Slovačkoj, 4907 dojenčadi (ATP kohorta) primilo je ili ispitivano 11-valentno cjepivo (11Pn-PD) koje sadrži 10 serotipova cjepiva Synflorix (zajedno sa serotipom 3 za koji djelotvornost nije pokazana) ili kontrolno cjepivo (cjepivo protiv hepatitisa A) prema 3, 4, 5 i 12-15-mjesečnom rasporedu cijepljenja.

Djelotvornost 11 Pn-PD cjepiva protiv pojave prve epizode AOM-a izazvane serotipom sadržanim u cjepivu bio je 52,6% (95% CI: 35,0; 65,5). Serotip-specifična djelotvornost protiv prve epizode AOM-a pokazana je za serotipove 6B (86,5%, 95% CI: 54,9; 96,0), 14 (94,8%, 95% CI: 61,0; 99,3), 19F (43,3%, 95% CI: 6,3; 65,4) i 23F (70,8%, 95% CI: 20,8; 89,2). Za ostale serotipove iz cjepiva broj slučajeva AOM-a bio je preograničen za izvođenje zaključka o djelotvornosti. Djelotvornost protiv bilo koje epizode AOM-a zbog bilo kojeg pneumokoknog serotipa bio je 51,5% (95% CI: 36,8; 62,9). Djelotvornost cjepiva protiv prve epizode AOM-a uzrokovanog netipiziranim *H. influenzae* iznosila je 31,1% (95% CI: -3,7; 54,2, nije značajno). Djelotvornost protiv bilo koje epizode AOM-a uzrokovanog netipiziranim *H. influenzae* iznosila je 35,3% (95% CI: 1,8; 57,4). Procijenjena djelotvornost cjepiva protiv bilo koje kliničke epizode upale srednjeg uha, bez obzira na etiologiju, bila je 33,6% (95% CI: 20,8; 44,3).

Na temelju imunološkog prenošenja funkcionalnog odgovora na cjepivo (OPA) cjepiva Synflorix i 11-valentne formulacije, koja je primijenjena u okviru ispitivanja POET, očekuje se slična zaštitna djelotvornost cjepiva Synflorix protiv pneumokoknog AOM-a.

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

Učinkovitost protiv liječnički dijagnosticiranog AOM-a koji su prijavili roditelji ispitivana je u ugniježđenom ispitivanju u sklopu ispitivanja FinIP. Učinkovitost cjepiva za navedenu mjeru ishoda za AOM u kohorti cijepljene dojenčadi iznosila je 6,1% (95% CI: -2,7; 14,1) za raspored 3+1 te 7,4% (95% CI: -2,8; 16,6) za raspored 2+1.

#### Utjecaj na nazofaringealno kliconoštvo

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

I u ispitivanju COMPAS i u ugniježđenom finskom ispitivanju Synflorix je smanjio kliconoštvo tipova zastupljenih u cjepivu, ali je nakon primjene doze docjepljivanja primijećeno prividno povećanje kliconošta serotipova koji nisu sadržani u cjepivu (isključujući serotipove koji su povezani s onima sadržanima u cjepivu). Rezultati nisu bili statistički značajni u svim analizama u sklopu ispitivanja COMPAS. Međutim, kada su se svi podaci pogledali zajedno, primijećen je trend smanjenja cjelokupnog kliconošta pneumokoka.

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

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

#### Učinkovitost u postmarketinškom praćenju

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

**Tablica 4: Sažetak učinkovitosti cjepiva Synflorix protiv IPB-a u Brazilu**

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

(1) Kulturom ili PCR-om potvrđen IPB

(2) Prilagođena učinkovitost predstavlja postotak smanjenja IPB-a u skupini koja je cijepljena cjepivom Synflorix u usporedbi s necijepljenom skupinom, kontrolira zbunjujuće čimbenike.

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

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

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

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

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

(1) Relativna stopa smanjenja upućuje koliko je bila smanjena incidencija IPB-a u djece u dobi  $\leq 5$  godina u kohorti koja je primila Synflorix (praćena tijekom 3 godine nakon uvođenja NPI-a) naspram, prema dobi i sezoni usklađenim, necijepljenim povijesnim kohortama (svaka je praćena u razdoblju od 3 godine prije uvođenja cjepiva Synflorix u NPI).

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

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

#### Podaci o imunogenosti

##### Neinferiornost imunološkog odgovora naspram 7-valentnog cjepiva Prevenar

Ocjena potencijalne djelotvornosti protiv IPB-a prije davanja odobrenja se zasnivala na usporedbi imunoloških odgovora na sedam serotipova zajedničkih cjepivu Synflorix i drugom pneumokoknom konjugiranom cjepivu za koje je djelotvornost zaštite prethodno ocjenjivana (tj. 7-valentni Prevenar), prema preporukama SZO-a. Također su mjereni imunološki odgovori na dodatna tri serotipa u cjepivu Synflorix.

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

Postotak cijepljenih koji su dosegli prag protutijela za tri dodatna serotipa u cjepivu Synflorix (1, 5 i 7F) bio je za pojedini serotip redom, 97,3%, 99,0% odnosno 99,5% te je bio barem jednako dobar kao zbirni odgovor na 7-valentni Prevenar protiv 7 uobičajenih serotipova (95,8%).

**Tablica 6: Komparativna analiza 7-valentnog cjepiva Prevenar i cjepiva Synflorix u postotku ispitanika s koncentracijom protutijela  $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$  jedan mjesec nakon 3. doze**

| protutijelo | Synflorix |      | 7-valentni Prevenar |      | Razlika u % $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ (7-valentni Prevenar minus Synflorix) |          |       |
|-------------|-----------|------|---------------------|------|------------------------------------------------------------------------------|----------|-------|
|             | N         | %    | N                   | %    | %                                                                            | 96,5% CI |       |
| Anti-4      | 1106      | 97,1 | 373                 | 100  | 2,89                                                                         | 1,71     | 4,16  |
| Anti-6B     | 1100      | 65,9 | 372                 | 79,0 | 13,12                                                                        | 7,53     | 18,28 |
| Anti-9V     | 1103      | 98,1 | 374                 | 99,5 | 1,37                                                                         | -0,28    | 2,56  |
| Anti-14     | 1100      | 99,5 | 374                 | 99,5 | -0,08                                                                        | -1,66    | 0,71  |
| Anti-18C    | 1102      | 96,0 | 374                 | 98,9 | 2,92                                                                         | 0,88     | 4,57  |
| Anti-19F    | 1104      | 95,4 | 375                 | 99,2 | 3,83                                                                         | 1,87     | 5,50  |
| Anti-23F    | 1102      | 81,4 | 374                 | 94,1 | 12,72                                                                        | 8,89     | 16,13 |

Geometrijske srednje koncentracije protutijela (GMC – *geometric mean concentrations*) postignute nakon primarnog cijepljenja cjepivom Synflorix, protiv sedam zajedničkih serotipova bile su niže od onih postignutih 7-valentnim cjepivom Prevenar. GMC-i prije doze docjepljivanja (8 do 12 mjeseci nakon posljednje doze primarne imunizacije) općenito su bili slični za oba cjepiva. Nakon doze docjepljivanja GMC-i postignuti uz Synflorix bili su niži za većinu serotipova zajedničkih sa 7-valentnim cjepivom Prevenar.

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

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

Također je dokazano da Synflorix inducira imunološki odgovor na ukriženo reaktivni serotip 19A s 48,8% (95% CI: 42,9; 54,7) cijepljenika koji su dostigli OPA titar  $\geq 8$  jedan mjesec nakon doze docjepljivanja.

Primjena četvrte doze (doza docjepljivanja) u drugoj godini života dovela je do anamnestičkog odgovora protutijela izmjenjenog ELISA i OPA za serotipove sadržane u cjepivu i ukriženo reaktivni serotip 19A pokazujući sposobnost izazivanja imunološke memorije nakon primarnog ciklusa s tri doze.

### Dodatni podaci o imunogenosti

*Dojenčad u dobi od 6 tjedana do 6 mjeseci:*

#### *Primarna imunizacija s 3 doze*

U kliničkim se ispitivanjima ocjenjivala imunogenost cjepiva Synflorix nakon primarne imunizacije s 3 doze (u 6941 ispitanika) prema različitim rasporedima (uključujući primjenu u dobi od 6-10-14 tjedana, 2-3-4, 3-4-5 ili 2-4-6 mjeseci) kao i nakon četvrte doze (docjepljivanja) (u 5645 ispitanika) koja se davala najmanje 6 mjeseci nakon posljednje doze primarne imunizacije i od navršenih 9 mjeseci života nadalje. Općenito, primijećeni su usporedivi odgovori na različite rasporede, iako je nešto snažniji imunološki odgovor zabilježen za raspored u dobi od 2-4-6 mjeseci.

#### *Primarna imunizacija s 2 doze*

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

U kliničkom se ispitivanju ocjenjivala imunogenost cjepiva Synflorix u primarno cijepljenih ispitanika u četiri europske zemlje. Iako nije bilo statistički značajne razlike između dviju skupina u postotku cijepljenih s koncentracijom protutijela  $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$  (ELISA), postotak ispitanika za serotipove 6B i 23F je bio niži nego za ostale serotipove sadržane u cjepivu (Tablica 7 i Tablica 8). Postotak ispitanika s OPA titrima  $\geq 8$  među ispitanicima koji su primarno cijepljeni s 2 doze u usporedbi s ispitanicima koji su primarno cijepljeni s 3 doze bio je niži za serotipove 6B, 18C i 23 F (74,4%, 82,8% i 86,3%, redom za navedene serotipove, prema rasporedu s 2 doze, odnosno 88,9%, 96,2% i 97,7% za raspored cijepljenja s 3 doze). Sveukupno, perzistencija imunološkog odgovora do docjepljivanja u dobi od 11 mjeseci života bila je niža u ispitanika koji su primarno cijepljeni s dvije doze primarnog cijepljenja. U oba rasporeda cijepljenja primijećen je odgovor na docjepljivanje indikativan za primarni imunološki odgovor za svaki serotip sadržan u cjepivu (Tablica 7 i Tablica 8). Nakon doze docjepljivanja zamijećen je niži postotak cijepljenih s OPA titrima  $\geq 8$  u ispitanika cijepljenih s dvije doze, i to za serotip 5 (87,2% nasuprot 97,5% za ispitanike koji su primarno cijepljeni s 3 doze) i 6B (81,1% nasuprot 90,3%), dok su svi ostali odgovori bili usporedivi.

**Tablica 7: Postotak ispitanika primarno cijepljenih s 2 doze, s koncentracijom protutijela  $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$  jedan mjesec nakon primarnog cijepljenja i jedan mjesec nakon doze docjepljivanja**

| protutijelo | $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ (ELISA) |        |      |                           |        |      |
|-------------|------------------------------------|--------|------|---------------------------|--------|------|
|             | Nakon primarnog cijepljenja        |        |      | Nakon doze docjepljivanja |        |      |
|             | %                                  | 95% CI |      | %                         | 95% CI |      |
| Anti-1      | 97,4                               | 93,4   | 99,3 | 99,4                      | 96,5   | 100  |
| Anti-4      | 98,0                               | 94,4   | 99,6 | 100                       | 97,6   | 100  |
| Anti-5      | 96,1                               | 91,6   | 98,5 | 100                       | 97,6   | 100  |
| Anti-6B     | 55,7                               | 47,3   | 63,8 | 88,5                      | 82,4   | 93,0 |
| Anti-7F     | 96,7                               | 92,5   | 98,9 | 100                       | 97,7   | 100  |
| Anti-9V     | 93,4                               | 88,2   | 96,8 | 99,4                      | 96,5   | 100  |
| Anti-14     | 96,1                               | 91,6   | 98,5 | 99,4                      | 96,5   | 100  |
| Anti-18C    | 96,1                               | 91,6   | 98,5 | 100                       | 97,7   | 100  |
| Anti-19F    | 92,8                               | 87,4   | 96,3 | 96,2                      | 91,8   | 98,6 |
| Anti-23F    | 69,3                               | 61,3   | 76,5 | 96,1                      | 91,7   | 98,6 |

**Tablica 8: Postotak ispitanika primarno cijepljenih s 3 doze, s koncentracijom protutijela  $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$  jedan mjesec nakon primarnog cijepljenja i jedan mjesec nakon doze docjepljivanja**

| protutijelo | $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ (ELISA) |        |      |                           |        |      |
|-------------|------------------------------------|--------|------|---------------------------|--------|------|
|             | Nakon primarnog cijepljenja        |        |      | Nakon doze docjepljivanja |        |      |
|             | %                                  | 95% CI |      | %                         | 95% CI |      |
| Anti-1      | 98,7                               | 95,3   | 99,8 | 100                       | 97,5   | 100  |
| Anti-4      | 99,3                               | 96,4   | 100  | 100                       | 97,5   | 100  |
| Anti-5      | 100                                | 97,6   | 100  | 100                       | 97,5   | 100  |
| Anti-6B     | 63,1                               | 54,8   | 70,8 | 96,6                      | 92,2   | 98,9 |
| Anti-7F     | 99,3                               | 96,4   | 100  | 100                       | 97,5   | 100  |
| Anti-9V     | 99,3                               | 96,4   | 100  | 100                       | 97,5   | 100  |
| Anti-14     | 100                                | 97,6   | 100  | 98,6                      | 95,2   | 99,8 |
| Anti-18C    | 99,3                               | 96,4   | 100  | 99,3                      | 96,3   | 100  |
| Anti-19F    | 96,1                               | 91,6   | 98,5 | 98,0                      | 94,2   | 99,6 |
| Anti-23F    | 77,6                               | 70,2   | 84,0 | 95,9                      | 91,3   | 98,5 |

Za ukriženo reaktivni serotip 19A, zabilježene su slične geometrijske srednje koncentracije (GMCs) protutijela mjerena ELISA testom nakon primovakcinacije i nakon doze docjepljivanja u rasporedu cijepljenja od 2 doze [ $0,14 \mu\text{g/ml}$  (95% CI: 0,12; 0,17) i  $0,73 \mu\text{g/ml}$  (95% CI: 0,58; 0,92)] i rasporedu cijepljenja od 3 doze [ $0,19 \mu\text{g/ml}$  (95% CI: 0,16; 0,24) i  $0,87 \mu\text{g/ml}$  (95% CI: 0,69; 1,11)]. Postotak ispitanika s OPA titrima  $\geq 8$  i GMT-ima primijećenim nakon primovakcinacije i nakon doze docjepljivanja bio je niži pri rasporedu od 2 doze u odnosu na raspored od 3 doze. U oba rasporeda primijećen je odgovor na docjepljivanje indikativan za primarni imunološki odgovor.

Klinički značaj smanjenog imunološkog odgovora nakon primovakcinacije kao i nakon doze docjepljivanja primijećenih nakon rasporeda primarnog cijepljenja s 2 doze nije poznat.

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

Za ukriženo reaktivni serotip 19A, u obje je skupine nakon primarne imunizacije opažen sličan postotak ispitanika koji su postigli prag protutijela i OPA titre  $\geq 8$  te sličan GMC protutijela i OPA GMT.

Sveukupno je perzistencija imunološkog odgovora do docjepljivanja bila niža u skupini koja je primarno cijepljenja s 2 doze u odnosu na onu cijepljenu s 3 doze za većinu serotipova sadržanih u cjepivu, dok je za serotip 19A bila slična.

#### *Docjepljivanje u dobi od 9 - 10 mjeseci*

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

#### *Docjepljivanje u dobi od 9 - 12 mjeseci naspram 15 - 18 mjeseci*

Kliničko ispitivanje provedeno u Indiji, u kojem se ocjenjivala doza docjepljivanja primijenjena u dobi od 9 - 12 mjeseci kod 66 djece odnosno u dobi od 15 - 18 mjeseci kod 71 djeteta, nakon primarnog cijepljenja u dobi od 6-10-14 tjedana, nije ukazalo na razlike između skupina s obzirom na GMC-e

protutijela. Opaženi su viši OPA GMT-i za većinu serotipova sadržanih u cjepivu kao i za serotip 19A u skupini koja je primila dozu docjepljivanja u dobi od 15 - 18 mjeseci. Međutim, klinički značaj tog nalaza nije poznat.

### *Imunološka memorija*

U razdoblju praćenja nakon europskog ispitivanja koje je ocjenjivalo rasporede primovakcinacije s 2 doze odnosno 3 doze, dokazana je perzistencija protutijela u ispitanika u dobi od 36 - 46 mjeseci koji su primarno cijepljeni s 2 doze i potom primili dozu docjepljivanja pri čemu je barem 83,7% ispitanika ostalo seropozitivno na serotipove sadržane u cjepivu i na ukriženo reaktivni serotip 19A. U ispitanika koji su primarno cijepljeni s 3 doze i potom primili dozu docjepljivanja, najmanje 96,5% ispitanika je ostalo seropozitivno na serotipove sadržane u cjepivu i 86,4% na serotip 19A. Nakon jedne doze cjepiva Synflorix, primijenjene tijekom četvrte godine života kao provokacijska doza (engl. *challenge dose*), višestruko povećanje GMC-a protutijela mjerenih ELISA testom i OPA GMT-a prije i nakon cijepljenja bilo je slično u ispitanika primarno cijepljenih s dvije i u ispitanika primarno cijepljenih s tri doze. Ovi rezultati ukazuju na imunološku memoriju u primarno cijepljenih ispitanika za sve serotipove sadržane u cjepivu i ukriženo reaktivni serotip 19A.

### *Necijepljena dojenčad i djeca u dobi od $\geq 7$ mjeseci:*

Imunološki odgovor izazvan cjepivom Synflorix u prethodno necijepljene djece procjenjivan je u trima kliničkim ispitivanjima.

U prvom kliničkom ispitivanju procjenjivali su se imunološki odgovori na serotipove sadržane u cjepivu i ukriženo reaktivni serotip 19A u djece u dobi od 7 do 11 mjeseci, 12 do 23 mjeseca i 2 do 5 godina:

- Djeca u dobi od 7 do 11 mjeseci primila su 2 doze primarne imunizacije nakon čega je slijedila doza docjepljivanja u drugoj godini života. Imunološki odgovor nakon doze docjepljivanja u ovoj dobnoj skupini bio je općenito sličan onom primijećenom nakon doze docjepljivanja u dojenčadi mlađe od 6 mjeseci koja su primila 3 primarne doze cjepiva.
- U djece u dobi od 12 do 23 mjeseca, imunološki odgovori postignuti nakon dvije doze bili su usporedivi s odgovorima nastalima nakon tri doze u dojenčadi mlađe od 6 mjeseci, osim za serotipove 18C i 19F sadržane u cjepivu kao i za serotip 19A za koje su odgovori bili veći u djece u dobi od 12 do 23 mjeseca.
- U djece u dobi od 2 do 5 godina koja su primila 1 dozu, vrijednosti GMC-a protutijela mjerenih ELISA testom bile su slične za 6 serotipova sadržanih u cjepivu kao i za serotip 19A u odnosu na one postignute nakon rasporeda cijepljenja dojenčadi mlađe od 6 mjeseci s 3 doze dok su bile niže za 4 serotipa sadržana u cjepivu (serotipovi 1, 5, 14 i 23F). OPA GMT-i su bili podjednaki ili viši nakon jedne doze nego nakon primarnog ciklusa cijepljenja dojenčadi mlađe od 6 mjeseci s tri doze, osim za serotip 5.

U drugom kliničkom ispitivanju, jedna doza primijenjena četiri mjeseca nakon dviju doza u sklopu naknadne provedbe nakon propuštene ili odgođene imunizacije u dobi od 12 - 20 mjeseci dovela je do primjetnog povećanja ELISA GMC-a i OPA GMT-a (pri usporedbi odgovora prije i nakon posljednje doze), što pokazuje da dvije doze u sklopu naknadne provedbe nakon propuštene ili odgođene imunizacije omogućuju adekvatnu primarnu imunizaciju.

Treće kliničko ispitivanje je pokazalo da primjena 2 doze cjepiva s razmakom od 2 mjeseca, a koja se započinje u dobi od 36 do 46 mjeseci dovodi do viših vrijednosti ELISA GMC-a protutijela, kao i OPA GMT-i za svaki serotip sadržan u cjepivu i za ukriženo reaktivni serotip 19A, u odnosu na vrijednosti primijećene jedan mjesec nakon primarnog cijepljenja s tri doze. Udio ispitanika s ELISA mjerenom koncentracijom protutijela  $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$  ili OPA titrom  $\geq 8$  za svaki serotip iz cjepiva bio je usporediv ili viši u skupini koja se cijepila nakon naknadne provedbe nakon propuštene ili odgođene imunizacije nego u dojenčadi primarno cijepljenih s tri doze.

Dugotrajnost prisutnosti protutijela nije ispitivana nakon primarnog cijepljenja u dojenčadi uz dozu docjepljivanja ili nakon primovakcinacije s 2 doze u starije djece.

U kliničkom ispitivanju je pokazano da se Synflorix može sigurno primijeniti kao doza docjepljivanja u drugoj godini života u djece koja su primila 3 doze primarne imunizacije 7-valentnim cjepivom Prevenar. Ovo ispitivanje je pokazalo da su imunološki odgovori na 7 zajedničkih serotipova bili usporedivi s onima dobivenima uz dozu docjepljivanja 7-valentnog cjepiva Prevenar. Međutim, djeca koja su primila 7-valentni Prevenar u primarnom cijepljenju neće biti primovakcinirana za dodatne serotipove sadržane u cjepivu Synflorix (1, 5, 7F). Stoga se stupanj i trajanje zaštite protiv invazivne pneumokokne bolesti i upale srednjeg uha izazvane s ova tri serotipa, u djece ove dobne skupine nakon jednokratne doze cjepiva Synflorix, ne mogu predvidjeti.

#### Podaci o imunogenosti u prijevremeno rođene dojenčadi

Imunogenost cjepiva Synflorix u dojenčadi rođene znatno prijevremeno (gestacijskog perioda 27 - 30 tjedana) (N=42), u dojenčadi rođene prije termina (gestacijskog perioda 31 - 36 tjedana) (N=82) i u terminu rođene dojenčadi (gestacija > 36 tjedana) (N=132), proučavana je nakon primarnog cijepljenja s tri doze u dobi od 2, 4, 6 mjeseca. Imunogenost nakon doze docjepljivanja (četvrte doze) u dobi od 15 do 18 mjeseci je procjenjivana u 44 znatno prijevremeno rođene dojenčadi, 69 dojenčadi rođene prije termina i 127 u terminu rođene dojenčadi.

Jedan mjesec nakon primarnog cijepljenja (tj. nakon treće doze), za svaki serotip sadržan u cjepivu najmanje 92,7% djece je postiglo ELISA koncentraciju protutijela  $\geq 0,20$   $\mu\text{g/ml}$ , a najmanje 81,7% je postiglo OPA titre  $\geq 8$ , osim za serotip 1 (najmanje 58,8% s OPA titrom  $\geq 8$ ). Slični GMC-i protutijela i OPA GMT-i su zapaženi za svu djecu osim niže GMC protutijela za serotipove 4, 5, 9V i ukriženo reaktivni serotip 19A u znatno prijevremeno rođene dojenčadi i serotip 9V u dojenčadi rođene prije termina, te nižeg OPA GMT za serotip 5 u znatno prijevremeno rođene dojenčadi. Klinički značaj ovih razlika nije poznat.

Jedan mjesec nakon doze docjepljivanja zabilježen je porast ELISA GMC-i protutijela i OPA GMT-i za svaki serotip sadržan u cjepivu i ukriženo reaktivni serotip 19A, što ukazuje na imunološku memoriju. Slični GMC-i protutijela i OPA GMT-i zabilježeni su u sve djece osim nižeg OPA GMT za serotip 5 u znatno prijevremeno rođene dojenčadi. Sveukupno, za svaki serotip sadržan u cjepivu barem 97,6% ispitanika je postiglo ELISA koncentraciju protutijela  $\geq 0,20$   $\mu\text{g/ml}$  i najmanje 91,9% je doseglo OPA titre  $\geq 8$ .

#### Imunogenost u posebnim populacijama

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

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

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

Doza docjepljivanja cjepiva Synflorix u HIV+/+ i HIV+/- dojenčadi potaknula je robustan porast ELISA GMC-a protutijela i OPA GMT-a za svaki serotip sadržan u cjepivu kao i za serotip 19A, što

ukazuje na primarni imunološki odgovor. Za većinu serotipova sadržanih u cjepivu kao i za serotip 19A, usporedbe skupina nisu ukazale na razlike u ELISA GMC-ima protutijela i OPA GMT-ima nakon docjepljivanja između skupina HIV+/+ i HIV-/- kao ni između skupina HIV+/- i HIV-/-.

Rezultati za protein D upućivali su na to da su imunološki odgovori nakon primarnog cijepljenja i nakon docjepljivanja usporedivi između skupina.

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

#### *Djeca s anemijom srpastih stanica*

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

#### *Djeca s poremećajima funkcije slezene*

Imunogenost i sigurnost primjene cjepiva Synflorix procijenjeni su u ograničenom broju ispitanika koji su primili primarno cijepljenje ili ispitanika koji nisu primili primarno cijepljenje s kongenitalnom ili stečenom asplenijom, poremećajima funkcije slezene ili nedostacima komplementa: 6 ispitanika u dobi od 2 do 5 godina i 40 ispitanika u dobi od 6 do 17 godina (Synflorix je indiciran do 5 godina starosti). Synflorix je pokazao imunogenost i nisu primijećeni novi utjecaji na sigurnost u ovom ispitivanju.

#### Imunogenost cjepiva Synflorix koji sadrži konzervans 2-fenoksietanol (2-PE)

Imunogenost cjepiva Synflorix koji sadrži konzervans 2-fenoksietanol (2-PE) (nalazi se u 4-doznom spremniku) je ocjenjena u zdrave dojenčadi koja su cijepljena u dobi od 6, 10 i 18 tjedana i uspoređena s onom koja su primila cjepivo Synflorix bez dodanog konzervansa (160 uključenih ispitanika po skupini).

Imunološki odgovori su uspoređeni korištenjem kriterija ne-inferiornosti u smislu omjera GMC protutijela (GMC iz skupine ispitanika koji su primali Synflorix bez 2-PE prema GMC-u iz skupine ispitanika koji su primali Synflorix s 2-PE) za svaki od 10 serotipova cjepiva i za križno reaktivni serotip 19A.

Ne-inferiornost pokazana kao gornja granica 2-stranog 95% CI omjera GMC protutijela bila je ispod 2 za svaki od 10 serotipova cjepiva i za serotip 19A. Također, OPA GMT su bili u istom rasponu za obje skupine.

#### Primjena cjepiva Synflorix i 13-valentnog PCV-a u imunizacijskom ciklusu pojedinca

Upotreba cjepiva Synflorix i PCV13 u imunizacijskom ciklusu pojedinca (međusobna zamjenjivost) procijenjena je u kliničkom ispitivanju provedenom u Meksiku. Dojenčad je u primarnoj imunizaciji primila 2 doze cjepiva PCV13 (86 ispitanika) ili 1 dozu cjepiva PCV13 i 1 dozu cjepiva Synflorix (89 ispitanika), nakon čega je slijedilo docjepljivanje dozom cjepiva Synflorix u dobi od 12 do 15 mjeseci, te je napravljena usporedba s dojenčadi koja su cijepljena prema shemi 2+1 cjepivom Synflorix.

Za većinu od 10 uobičajenih serotipova 1 mjesec nakon primarne imunizacije i doze docjepljivanja, primijećeni postotci dojenčadi koji su postigli koncentraciju protutijela  $\geq 0,2$   $\mu\text{g/mL}$  i OPA titrove

iznad graničnih vrijednosti bili su visoki za dojenčad koja su cijepljena kombinacijom cjepiva Synflorix i PCV13:  $\geq 97,7\%$  za 8 od 10 serotipova za koncentracije protutijela  $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$  te  $\geq 92,0\%$  za 7 od 10 serotipova za OPA titrove iznad graničnih vrijednosti. Za unakrsno reaktivni serotip 19A, ti su postotci bili najmanje 86,5% odnosno 88,0%.  
Nije bilo problema sa sigurnošću kad se s cjepiva PCV13 prešlo na cjepivo Synflorix u vrijeme primarnog cijepljenja ili docjepljivanja.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Nije primjenjivo.

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

Ispitivanja s 11-valentnom formulacijom cjepiva za Synflorix nisu otkrila poseban rizik za ljude na osnovi konvencionalnih ispitivanja farmakologije sigurnosti primjene, toksičnosti pojedinačne doze i ponovljenih doza.

# **6. FARMACEUTSKI PODACI**

## **6.1 Popis pomoćnih tvari**

### 1-dozni i 2-dozni spremnici

natrijev klorid  
voda za injekcije

### 4-dozni spremnik

natrijev klorid  
2-fenoksietanol  
voda za injekcije

Za adsorbens, vidjeti dio 2.

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

## **6.3 Rok valjanosti**

1-dozni i 2-dozni spremnici  
4 godine

4-dozni spremnik  
3 godine

### Nakon prvog otvaranja višedozne bočice:

#### 2-dozna bočica

Nakon prvog otvaranja 2-dozne bočice preporučuje se neposredna primjena. Ako se ne primijeni odmah, cjepivo treba čuvati u hladnjaku ( $2^{\circ}\text{C}$ – $8^{\circ}\text{C}$ ). Ako se ne primijeni u roku od 6 sati treba ga ukloniti.

#### 4-dozna bočica

Nakon prvog otvaranja 4-dozne bočice, cjepivo treba čuvati u hladnjaku ( $2^{\circ}\text{C}$ – $8^{\circ}\text{C}$ ), najduže 28 dana. Ako se ne primijeni u roku od 28 dana treba ga ukloniti.

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C–8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

### Višedozni spremnik

Za uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka, vidjeti dio 6.3.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

### Napunjena štrcaljka

0,5 ml suspenzije u napunjenoj štrcaljki (staklo tip I) s čepom klipa (butil guma) i gumenim zatvaračem vrha.

Veličine pakiranja od 1, 10 i 50 sa ili bez igli.

### Bočica

0,5 ml suspenzije u bočici (staklo tip I) za 1 dozu s čepom (butil guma).

Veličine pakiranja od 1,10 i 100.

### Višedozni spremnik

1 ml suspenzije u bočici (staklo tip I) za 2 doze s čepom (butil guma).

Veličina pakiranja: 100.

2 ml suspenzije u bočici (staklo tip I) za 4 doze s čepom (butil guma).

Veličine pakiranja od 10 i 100.

Zatvarač vrha i gumeni čep klipa napunjene štrcaljke i čep bočice izrađeni su od sintetičke gume.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

### Napunjena štrcaljka

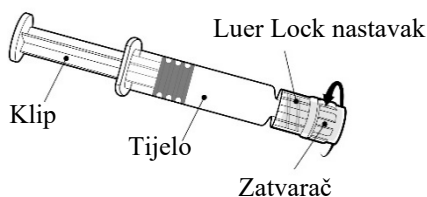
Tijekom čuvanja napunjene štrcaljke može se uočiti fini bijeli talog s bistrim bezbojnim supernatantom. Ovo nije znak kvarenja.

Prije primjene sadržaj napunjene štrcaljke mora se vizualno provjeriti, i prije i poslije protresanja, radi moguće prisutnosti stranih čestica i/ili neuobičajenog fizičkog izgleda. U slučaju da primijetite nešto od spomenutog, bacite cjepivo.

Prije primjene cjepivo mora postići sobnu temperaturu.

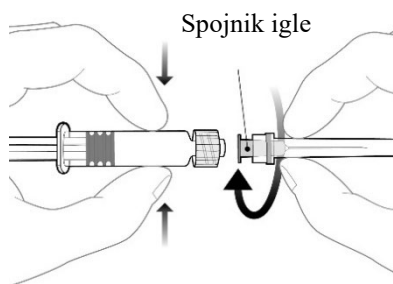
Prije primjene cjepivo se mora dobro protresti.

### Upute za napunjenu štrcaljku



Držite štrcaljku za tijelo, a ne za klip.

Odvrnite zatvarač štrcaljke okrećući ga u smjeru suprotnom od kazaljke na satu.



Da biste pričvrstili iglu, umetnite spojnik igle u Luer Lock nastavak i okrenite ga četvrtinu kruga u smjeru kazaljke na satu dok ne osjetite da je čvrsto sjela na svoje mjesto.

Nemojte izvlačiti klip štrcaljke iz tijela štrcaljke. Ako se to dogodi, nemojte primijeniti cjepivo.

### Bočica

Tijekom čuvanja bočice može se uočiti fini bijeli talog s bistrim bezbojnim supernatantom. Ovo nije znak kvarenja.

Prije primjene sadržaj bočice mora se vizualno provjeriti, i prije i poslije protresanja, radi moguće prisutnosti stranih čestica i/ili neuobičajenog fizičkog izgleda. U slučaju da primijetite nešto od spomenutog, bacite cjepivo.

Prije primjene cjepivo mora postići sobnu temperaturu.

Prije primjene cjepivo se mora dobro protresti.

### Višedozni spremnik

Tijekom čuvanja bočice može se uočiti fini bijeli talog s bistrim bezbojnim supernatantom. Ovo nije znak kvarenja.

Prije primjene sadržaj bočice mora se vizualno provjeriti, i prije i poslije protresanja, radi moguće prisutnosti stranih čestica i/ili neuobičajenog fizičkog izgleda. U slučaju da primijetite nešto od spomenutog, bacite cjepivo.

Prije primjene cjepivo mora postići sobnu temperaturu.

Prije primjene cjepivo se mora dobro protresti.

Kada koristite višedoznu bočicu, svaka doza od 0,5 ml treba se povući pomoću sterilne igle i štrcaljke; treba poduzeti mjere opreza kako bi se izbjegla kontaminacija sadržaja.

### Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### Napunjena štrcaljka

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

### Bočica

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

### Višedozni spremnik

#### 2-dozna bočica

EU/1/09/508/009

#### 4-dozna bočica

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

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 30. ožujka 2009.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 22. studenoga 2018.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKIH DJELATNIH TVARI I  
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE  
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I  
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA  
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI I OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I  
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKIH DJELATNIH TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Nazivi i adrese proizvođača bioloških djelatnih tvari

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

GlaxoSmithKline Biologicals  
10, Tuas South Avenue 8  
Singapore 637421  
Singapur

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

- **Službeno puštanje serije lijeka u promet**

Sukladno članku 114. Direktive 2001/83/EZ, službeno puštanje serije lijeka u promet preuzet će državni laboratorij ili laboratorij određen za tu svrhu.

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP) koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU  
KUTIJA ZA NAPUNJENE ŠTRCALJKE S ILI BEZ IGLE, PAKIRANJE OD 1, 10, 50**

**1. NAZIV LIJEKA**

Synflorix suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
Cjepivo protiv pneumokoka, polisaharidno, konjugirano, adsorbirano

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna doza od 0,5 ml sadrži 1 mikrogram polisaharida serotipova 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 i 23F, i 3 mikrograma serotipova 4, 18C i 19F.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

natrijev klorid  
voda za injekcije

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 napunjena štrcaljka  
1 doza (0,5 ml)

10 napunjenih štrcaljki  
10 doza (0,5 ml)

1 napunjena štrcaljka + 1 igla  
1 doza (0,5 ml)

10 napunjenih štrcaljki + 10 igala  
10 x 1 doza (0,5 ml)

1 napunjena štrcaljka + 2 igle  
1 doza (0,5 ml)

50 napunjenih štrcaljki  
50 doza (0,5 ml)

**5. NAČIN I PUTEVI PRIMJENE LIJEKA**

Prije primjene cjepivo mora postići sobnu temperaturu.  
Prije primjene dobro protresti.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Intramuskularna primjena.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA  
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/09/508/001 – pakiranje od 1 bez igle

EU/1/09/508/002 – pakiranje od 10 bez igle

EU/1/09/508/003 – pakiranje od 1 s 1 iglom

EU/1/09/508/004 – pakiranje od 10 s 10 igala

EU/1/08/508/005 – pakiranje od 1 s 2 igle

EU/1/09/508/010 – pakiranje od 50 bez igle

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD</b> |
|--------------------------------------------------|

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

PC:

SN:

NN:

|                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE<br/>NALJEPNICA NA NAPUNJENOJ ŠTRCALJKI</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA</b> |
|---------------------------------------------------|

Synflorix suspenzija za injekciju  
i.m.

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA</b> |
|---------------------------------|

|                          |
|--------------------------|
| <b>3. ROK VALJANOSTI</b> |
|--------------------------|

EXP

|                       |
|-----------------------|
| <b>4. BROJ SERIJE</b> |
|-----------------------|

Lot

|                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|
| <b>5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA</b> |
|------------------------------------------------------------------|

1 doza (0,5 ml)

|                 |
|-----------------|
| <b>6. DRUGO</b> |
|-----------------|

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU  
BOČICA, PAKIRANJE OD 1, 10, 100**

**1. NAZIV LIJEKA**

Synflorix suspenzija za injekciju  
Cjepivo protiv pneumokoka, polisaharidno, konjugirano, adsorbirano

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna doza od 0,5 ml sadrži 1 mikrogram polisaharida serotipova 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 i 23F, i 3 mikrograma serotipova 4, 18C i 19F.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

natrijev klorid  
voda za injekcije

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Suspenzija za injekciju

1 bočica  
1 doza (0,5 ml)

10 bočica  
10 x 1 doza (0,5 ml)

100 bočica  
100 x 1 doza (0,5 ml)

**5. NAČIN I PUTEVI PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Intramsukularna primjena.  
Prije primjene cjepivo mora postići sobnu temperaturu.  
Prije primjene dobro protresti.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA  
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgija

**12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/09/508/006 – pakiranje od 1

EU/1/09/508/007 – pakiranje od 10

EU/1/09/508/008 – pakiranje od 100

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:

SN:

NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA NA BOČICI**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Synflorix suspenzija za injekciju  
i.m.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

1 doza (0,5 ml)

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU  
VIŠEDOZNA BOČICA (2 DOZE), PAKIRANJE OD 100**

**1. NAZIV LIJEKA**

Synflorix suspenzija za injekciju u višedoznom spremniku (2 doze)  
Cjepivo protiv pneumokoka, polisaharidno, konjugirano, adsorbirano

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna doza od 0,5 ml sadrži 1 mikrogram polisaharida serotipova 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 i 23F, i 3 mikrograma serotipova 4, 18C i 19F.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

natrijev klorid  
voda za injekcije

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Suspenzija za injekciju u višedoznom spremniku (2 doze)

100 VIŠEDOZNIH bočica (2 doze po bočici – 0,5 ml po dozi)

**5. NAČIN I PUTEVI PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Intramsukularna primjena.  
Prije primjene cjepivo mora postići sobnu temperaturu.  
Prije primjene dobro protresti.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA  
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.  
Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**Mora se upotrijebiti unutar 6 sati od prvog otvaranja bočice.**

|                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI<br/>OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET</b> |
|--------------------------------------------------------------|

EU//1/09/508/009

|                        |
|------------------------|
| <b>13. BROJ SERIJE</b> |
|------------------------|

Lot

|                                   |
|-----------------------------------|
| <b>14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA</b> |
|-----------------------------------|

|                             |
|-----------------------------|
| <b>15. UPUTE ZA UPORABU</b> |
|-----------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU</b> |
|----------------------------------------|

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD</b> |
|--------------------------------------------------|

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA NA VIŠEDOZNOJ BOČICI (2 DOZE)**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Synflorix injekcija  
i.m.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

2 doze (0,5 ml/dozi)

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU  
VIŠEDOZNA BOČICA (4 DOZE), PAKIRANJE OD 10, 100**

**1. NAZIV LIJEKA**

Synflorix suspenzija za injekciju u višedoznom spremniku (4 doze)  
Cjepivo protiv pneumokoka, polisaharidno, konjugirano, adsorbirano

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna doza od 0,5 ml sadrži 1 mikrogram polisaharida serotipova 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 i 23F, i 3 mikrograma serotipova 4, 18C i 19F.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

natrijev klorid  
2-fenoksietanol  
voda za injekcije

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Suspenzija za injekciju u višedoznom spremniku (4 doze)

10 VIŠEDOZNIH bočica (4 doze po bočici – 0,5 ml po dozi)

100 VIŠEDOZNIH bočica (4 doze po bočici – 0,5 ml po dozi)

**5. NAČIN I PUTEVI PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Intramuskularna primjena.  
Prije primjene cjepivo mora postići sobnu temperaturu.  
Prije primjene dobro protresti.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA  
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon prve primjene, cjepivo se može čuvati u hladnjaku najduže 28 dana.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/09/508/012 – pakiranje od 10

EU/1/09/508/013 – pakiranje od 100

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:

SN:

NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA NA VIŠEDOZNOJ BOČICI (4 DOZE)**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Synflorix injekcija  
i.m.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

4 doze (0,5 ml/dozi)

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Synflorix suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki Cjepivo protiv pneumokoka, polisaharidno, konjugirano, adsorbirano

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vaše dijete primi cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovo je cjepivo propisano samo Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima.
- Ako Vaše dijete razvije bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Synflorix i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vaše dijete primi Synflorix
3. Kako primjenjivati Synflorix
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Synflorix
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Synflorix i za što se koristi

Synflorix je konjugirano cjepivo protiv pneumokoka. Liječnik ili medicinska sestra će primijeniti ovo cjepivo Vašem djetetu putem injekcije.

#### Primjenjuje se u svrhu zaštite Vašeg djeteta u dobi od 6 tjedana do 5 godina od:

bakterije koja se naziva '*Streptococcus pneumoniae*'. Ova bakterija može izazvati ozbiljne bolesti, uključujući upalu moždanih ovojnica, sepsu i bakterijemiju (bakterije u krvotoku), kao i infekciju uha ili upalu pluća.

#### Kako Synflorix djeluje

Synflorix pomaže tijelu Vašeg djeteta u stvaranju vlastitih protutijela. Protutijela čine dio imunološkog sustava koji štiti Vaše dijete od ovih bolesti.

#### 2. Što morate znati prije nego vaše dijete primi Synflorix

##### Nemojte primijeniti Synflorix:

- ako je Vaše dijete alergično na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog cjepiva (naveden u dijelu 6).  
Znakovi alergijske reakcije mogu uključivati osip na koži popraćen osjećajem svrbeži, nedostatak daha, otečenost lica ili jezika.
- ako Vaše dijete ima tešku infekciju s visokom temperaturom (iznad 38°C). Ako se ovo odnosi na Vaše dijete, cijepljenje se odlaže dok Vaše dijete ne bude bolje. Blagi oblik infekcije kao što je prehlada ne bi trebao biti problem. Međutim, prvo se posavjetujte s liječnikom.

Synflorix se ne smije dati ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vaše dijete. Ako niste sigurni, posavjetujte se s liječnikom ili ljekarnikom prije nego Vaše dijete primi Synflorix.

#### Upozorenja i mjere opreza

Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom prije primjene ovog cjepiva:

- ako Vaše dijete ima problem s krvarenjem ili ako lako dobiva modrice.

Kod djece od 2 godine može se dogoditi nesvjestica nakon, ili čak i prije bilo kojeg uboda s iglom. Stoga recite liječniku ili medicinskoj sestri ako je Vaše dijete imalo nesvjesticu kod prijašnje injekcije.

Poput svih ostalih cjepiva, Synflorix možda u potpunosti neće zaštititi svu cijepljenu djecu.

Synflorix štiti samo od infekcija uzrokovanih bakterijama za koje je cjepivo razvijeno.

Djeca s oslabljenim imunološkim sustavom (zbog npr. infekcije virusom humane imunodeficiencije (HIV) ili terapije koja potiskuje imunološki sustav) ne moraju postići potpuni pozitivan učinak cjepiva Synflorix.

Ako niste sigurni, posavjetujte se s liječnikom ili ljekarnikom prije primjene cjepiva Synflorix.

### **Djeca starija od 5 godina**

Sigurnost i djelotvornost cjepiva u djece starije od 5 godina nisu ustanovljene, pa se cijepljenje te djece ne preporučuje.

### **Drugi lijekovi i Synflorix**

Obavijestite liječnika ili ljekarnika ako Vaše dijete uzima, nedavno je uzelo ili bi moglo uzeti bilo koje druge lijekove te ako je nedavno primilo neko drugo cjepivo. Synflorix također ne mora dovoljno dobro djelovati ako Vaše dijete uzima lijekove koji mogu utjecati na imunološki sustav u borbi protiv infekcija.

Synflorix se može primjenjivati istovremeno s drugim dječjim cjepivima kao što su cjepiva protiv difterije, tetanusa, pertusisa (hripavac), *Haemophilus influenzae* tipa b, oralno ili inaktivirano cjepivo protiv poliomijelitisa, hepatitisa B, ospica (morbila) – zaušnjaka (parotitisa) – crljenca (rubeole), vodenih kozica, oralno cjepivo protiv rotavirusa, kao i konjugirano cjepivo protiv meningokoka serogrupe C i serogrupa A, C, W-135, Y. Svako cjepivo u tom slučaju, primjenjuje se na različito ubodno mjesto.

Liječnik će možda zatražiti da djetetu date lijek za snižavanje vrućice (kao što je paracetamol) prije ili neposredno nakon primjene cjepiva Synflorix, a osobito ako dijete istodobno prima Synflorix i cjepiva koja sadrže cjelostaničnu komponentu protiv hripavca. Lijek za snižavanje vrućice preporučuje se primijeniti i u djece s konvulzivnim poremećajima te djece koja su ranije imala febrilne konvulzije. Međutim, ako Vaše dijete primi paracetamol prije ili neposredno nakon primjene cjepiva Synflorix, postignute razine protutijela mogu biti blago snižene. Nije poznato utječe li smanjenje razina protutijela na zaštitu protiv pneumokokne bolesti.

### **Synflorix sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako primjenjivati Synflorix**

### **Kako se primjenjuje cjepivo**

Synflorix se uvijek primjenjuje injekcijom u mišić. To je obično u bedro ili nadlakticu.

### **Koliko se primjenjuje**

Obično će Vaše dijete (u dobi od 6 tjedana do 6 mjeseci) primiti 4 injekcije u ciklusu prema službenim preporukama ili prema alternativnom rasporedu koji će preporučiti stručni zdravstveni djelatnik

(liječnik). Važno je pratiti upute od liječnika ili medicinske sestre kako bi se ciklus davanja injekcija proveo u cijelosti.

- Svaka injekcija se daje u razmaku od najmanje jednog mjeseca osim posljednje injekcije (docjepljivanje), koja se daje barem 6 mjeseci nakon treće injekcije.
- Prva injekcija se može dati u dobi od 6 tjedana nadalje. Posljednja injekcija (docjepljivanje) se može dati od navršenih 9 mjeseci nadalje.
- Reći će Vam kada trebate dovesti dijete za sljedeće injekcije.

Prijevremeno rođena dojenčad (rođena nakon 27, ali manje od 37 tjedana trudnoće)

Vaše dijete (u dobi od 2 mjeseca do 6 mjeseci) će primiti 3 injekcije u razmaku od najmanje jednog mjeseca između svake doze. Najmanje 6 mjeseci nakon zadnje injekcije dijete će primiti dodatnu injekciju (docjepljivanje).

Dojenčad u dobi od 7 do 11 mjeseci primit će 2 injekcije. Svaka injekcija se daje u razmaku od najmanje jednog mjeseca. Treća injekcija (docjepljivanje) se daje u drugoj godini života s najmanje dva mjeseca razmaka.

Djeca u dobi od 12 mjeseci do 5 godina primit će 2 injekcije. Svaka injekcija se daje u razmaku od najmanje dva mjeseca.

Posebne populacije:

Djeca u dobi od 6 tjedana do 5 godina za koju se smatra da imaju veći rizik od infekcije pneumokokom (primjerice, djeca s HIV infekcijom, anemijom srpastih stanica ili s oslabljenom funkcijom ili poremećajima u funkciji slezene) mogu primiti Synflorix. Razgovarajte s liječnikom o broju i rasporedu injekcija za svoje dijete.

### **Ako Vaše dijete propusti injekciju**

Ako Vaše dijete propusti injekciju, važno je dogovoriti sljedeći posjet liječniku. Vi i liječnik trebate se dogovoriti koje korake treba poduzeti u svrhu zaštite Vašeg djeteta.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog cjepiva, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Uz ovo cjepivo moguće su sljedeće nuspojave:

Teške alergijske reakcije mogu se javiti vrlo rijetko (u do 1 na 10 000 doza cjepiva). Te se reakcije mogu prepoznati po:

- izdignutom osipu praćenom svrbežom (koprivnjača)
- oticanju koje ponekad zahvaća lice i usta (angioedem) i koje uzrokuje poteškoće s disanjem
- kolapsu

Te se reakcije obično pojave prije nego što napustite liječničku ordinaciju. Međutim, ako se u Vašeg djeteta pojavi bilo koji od ovih simptoma, morate se hitno javiti liječniku.

**Vrlo često** (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 doza cjepiva): bol, crvenilo i otekline na mjestu davanja injekcije; visoka temperatura od 38°C ili viša (vrućica); osjećaj pospanosti; osjećaj razdražljivosti; gubitak apetita.

**Često** (mogu se pojaviti u manje od 1 na 10 doza cjepiva): otvrdnuće na mjestu davanja injekcije.

**Manje često** (mogu se pojaviti u manje od 1 na 100 doza cjepiva): svrbež, krvni ugrušak, krvarenje ili mala kvržica na mjestu davanja injekcije; mučnina, proljev ili povraćanje; neuobičajen plač;

privremeni prekid disanja (apneja) ako je Vaše dijete prijevremeno rođeno (prije ili u 28. tjednu trudnoće); glavobolja; osip na koži; rašireno oticanje ruke ili noge u koju je cjepivo injicirano, koje ponekad zahvaća i pridruženi zglobovi; koprivnjača.

**Rijetko** (mogu se pojaviti u manje od 1 na 1000 doza cjepiva): napadaji grčeva bez temperature ili zbog visoke temperature (vrućice); alergijske reakcije kao što su kožne alergije; kolaps (iznenadna mlohavost mišića), razdoblje nesvjestice ili nedostatka svijesti, i bljedilo ili promjena boje kože u plavkastu.

**Vrlo rijetko** (mogu se pojaviti u do 1 na 10 000 doza cjepiva): Kawasakijska bolest (glavni znakovi bolesti su na primjer: vrućica, kožni osip, otečene limfne žlijezde, upala i osip sluznica usta i grla).

Doza docjepljivanja cjepiva Synflorix može povećati rizik od nuspojava.

U djece starije od 12 mjeseci, s povećanjem dobi se može povećati rizik od bolnosti na mjestu primjene cjepiva.

Kod djece rođene znatno prije termina (s 28 ili prije 28 tjedana gestacije) 2 - 3 dana nakon cijepljenja mogu se pojaviti pauze u disanju dulje od normalnih.

### Prijavljivanje nuspojava

Ako Vaše dijete dobije bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati Synflorix

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Ne zamrzavati.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Synflorix sadrži

- Djelatne tvari su:

Jedna doza od 0,5 ml sadrži:

|                                                     |              |
|-----------------------------------------------------|--------------|
| Pneumokokni polisaharid serotipa 1 <sup>1,2</sup>   | 1 mikrogram  |
| Pneumokokni polisaharid serotipa 4 <sup>1,2</sup>   | 3 mikrograma |
| Pneumokokni polisaharid serotipa 5 <sup>1,2</sup>   | 1 mikrogram  |
| Pneumokokni polisaharid serotipa 6B <sup>1,2</sup>  | 1 mikrogram  |
| Pneumokokni polisaharid serotipa 7F <sup>1,2</sup>  | 1 mikrogram  |
| Pneumokokni polisaharid serotipa 9V <sup>1,2</sup>  | 1 mikrogram  |
| Pneumokokni polisaharid serotipa 14 <sup>1,2</sup>  | 1 mikrogram  |
| Pneumokokni polisaharid serotipa 18C <sup>1,3</sup> | 3 mikrograma |
| Pneumokokni polisaharid serotipa 19F <sup>1,4</sup> | 3 mikrograma |

Pneumokokni polisaharid serotipa 23F<sup>1,2</sup>

1 mikrogram

<sup>1</sup> adsorbirani na aluminijev fosfat

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

<sup>2</sup> konjugirani na protein D, proteinski nosač (dobiven iz netipiziranog *Haemophilus influenzae*)

9 - 16 mikrograma

<sup>3</sup> konjugiran na tetanusni toksoid proteinski nosač

5 - 10 mikrograma

<sup>4</sup> konjugiran na difterijski toksoid proteinski nosač

3 - 6 mikrograma

- Drugi sastojci su natrijev klorid (za više informacija pogledajte dio 2) i voda za injekcije.

### Kako Synflorix izgleda i sadržaj pakiranja

- Suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki.
- Synflorix je mutna bijela suspenzija.
- Synflorix je dostupan kao napunjena štrcaljka s jednom dozom, s ili bez igala, u pakiranjima od 1, 10 i 50 napunjenih štrcaljki.
- Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **Belgique/België/Belgien**

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

#### **Lietuva**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +370 80000334

#### **България**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Тел.: +359 80018205

#### **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 Biologicals SA  
Tel.: +36 80088309

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +356 80065004

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

#### **Eesti**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +372 8002640

#### **Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 900 202 700  
es-ci@gsk.com

**France**

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

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel.: +385 800787089

**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 7741 111

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Τηλ: +357 80070017

**Latvija**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +371 80205045

**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 Biologicals SA  
Tel: +40 800672524

**Slovenija**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +386 80688869

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +421 800500589

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

---

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Tijekom čuvanja napunjene štrcaljke može se uočiti fini bijeli talog s bistrim bezbojnim supernatantom. Ovo nije znak kvarenja.

Prije primjene sadržaj napunjene štrcaljke mora se vizualno provjeriti, i prije i poslije protresanja, radi moguće prisutnosti stranih čestica i/ili neuobičajenog fizičkog izgleda. U slučaju da primijetite nešto od spomenutog, bacite cjepivo.

Prije primjene cjepivo mora postići sobnu temperaturu.

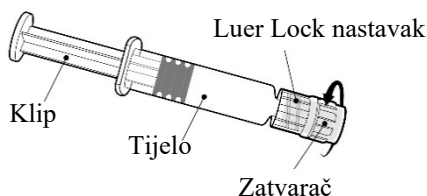
Prije primjene cjepivo se mora dobro protresti.

Cjepivo je namijenjeno isključivo primjeni u mišić. Ne primjenjivati intravaskularno.

Ako se Synflorix primjenjuje istovremeno s drugim cjepivima, trebaju se primijeniti na različitim mjestima injiciranja.

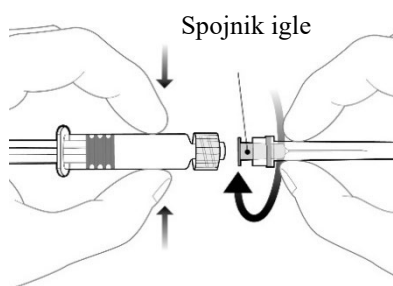
Synflorix se ne smije miješati s drugim cjepivima.

#### Upute za napunjenu štrcaljku



Držite štrcaljku za tijelo, a ne za klip.

Odvrnite zatvarač štrcaljke okrećući ga u smjeru suprotnom od kazaljke na satu.



Da biste pričvrstili iglu, umetnite spojnik igle u Luer Lock nastavak i okrenite ga četvrtinu kruga u smjeru kazaljke na satu dok ne osjetite da je čvrsto sjela na svoje mjesto.

Nemojte izvlačiti klip štrcaljke iz tijela štrcaljke. Ako se to dogodi, nemojte primijeniti cjepivo.

#### Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Synflorix suspenzija za injekciju

Cjepivo protiv pneumokoka, polisaharidno, konjugirano, adsorbirano

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vaše dijete primi cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovo je cjepivo propisano samo Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima.
- Ako Vaše dijete razvije bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Synflorix i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vaše dijete primi Synflorix
3. Kako primjenjivati Synflorix
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Synflorix
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Synflorix i za što se koristi

Synflorix je konjugirano cjepivo protiv pneumokoka. Liječnik ili medicinska sestra će primijeniti ovo cjepivo Vašem djetetu putem injekcije.

#### Primjenjuje se u svrhu zaštite Vašeg djeteta u dobi od 6 tjedana do 5 godina od:

bakterije koja se naziva '*Streptococcus pneumoniae*'. Ova bakterija može izazvati ozbiljne bolesti, uključujući upalu moždanih ovojnica, sepsu i bakterijemiju (bakterije u krvotoku), kao i infekciju uha ili upalu pluća.

#### Kako Synflorix djeluje

Synflorix pomaže tijelu Vašeg djeteta u stvaranju vlastitih protutijela. Protutijela čine dio imunološkog sustava koji štiti Vaše dijete od ovih bolesti.

#### 2. Što morate znati prije nego vaše dijete primi Synflorix

##### Nemojte primijeniti Synflorix:

- ako je Vaše dijete alergično na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog cjepiva (naveden u dijelu 6).  
Znakovi alergijske reakcije mogu uključivati osip na koži popraćen osjećajem svrbeži, nedostatak daha, otečenost lica ili jezika.
- ako Vaše dijete ima tešku infekciju s visokom temperaturom (iznad 38°C). Ako se ovo odnosi na Vaše dijete, cijepljenje se odlaže dok Vaše dijete ne bude bolje. Blagi oblik infekcije kao što je prehlada ne bi trebao biti problem. Međutim, prvo se posavjetujte s liječnikom.

Synflorix se ne smije dati ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vaše dijete. Ako niste sigurni, posavjetujte se s liječnikom ili ljekarnikom prije nego Vaše dijete primi Synflorix.

#### Upozorenja i mjere opreza

Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom prije primjene ovog cjepiva:

- ako Vaše dijete ima problem s krvarenjem ili ako lako dobiva modrice.

Kod djece od 2 godine može se dogoditi nesvjestica nakon, ili čak i prije bilo kojeg uboda s iglom. Stoga recite liječniku ili medicinskoj sestri ako je Vaše dijete imalo nesvjesticu kod prijašnje injekcije.

Poput svih ostalih cjepiva, Synflorix možda u potpunosti neće zaštititi svu cijepljenu djecu.

Synflorix štiti samo od infekcija uzrokovanih bakterijama za koje je cjepivo razvijeno.

Djeca s oslabljenim imunološkim sustavom (zbog npr. infekcije virusom humane imunodeficiencije (HIV) ili terapije koja potiskuje imunološki sustav) ne moraju postići potpuni pozitivan učinak cjepiva Synflorix.

Ako niste sigurni, posavjetujte se s liječnikom ili ljekarnikom prije primjene cjepiva Synflorix.

### **Djeca starija od 5 godina**

Sigurnost i djelotvornost cjepiva u djece starije od 5 godina nisu ustanovljene, pa se cijepljenje te djece ne preporučuje.

### **Drugi lijekovi i Synflorix**

Obavijestite liječnika ili ljekarnika ako Vaše dijete uzima, nedavno je uzelo ili bi moglo uzeti bilo koje druge lijekove te ako je nedavno primilo neko drugo cjepivo. Synflorix također ne mora dovoljno dobro djelovati ako Vaše dijete uzima lijekove koji mogu utjecati na imunološki sustav u borbi protiv infekcija.

Synflorix se može primjenjivati istovremeno s drugim dječjim cjepivima kao što su cjepiva protiv difterije, tetanusa, pertusisa (hripavac), *Haemophilus influenzae* tipa b, oralno ili inaktivirano cjepivo protiv poliomijelitisa, hepatitisa B, ospica (morbila) – zaušnjaka (parotitisa) – crljenca (rubeole), vodenih kozica, oralno cjepivo protiv rotavirusa, kao i konjugirano cjepivo protiv meningokoka serogrupe C i serogrupa A, C, W-135, Y. Svako cjepivo u tom slučaju, primjenjuje se na različito ubodno mjesto.

Liječnik će možda zatražiti da djetetu date lijek za snižavanje vrućice (kao što je paracetamol) prije ili neposredno nakon primjene cjepiva Synflorix, a osobito ako dijete istodobno prima Synflorix i cjepiva koja sadrže cjelostaničnu komponentu protiv hripavca. Lijek za snižavanje vrućice preporučuje se primijeniti i u djece s konvulzivnim poremećajima te djece koja su ranije imala febrilne konvulzije. Međutim, ako Vaše dijete primi paracetamol prije ili neposredno nakon primjene cjepiva Synflorix, postignute razine protutijela mogu biti blago snižene. Nije poznato utječe li smanjenje razina protutijela na zaštitu protiv pneumokokne bolesti.

### **Synflorix sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako primjenjivati Synflorix**

### **Kako se primjenjuje cjepivo**

Synflorix se uvijek primjenjuje injekcijom u mišić. To je obično u bedro ili nadlakticu.

### **Koliko se primjenjuje**

Obično će Vaše dijete (u dobi od 6 tjedana do 6 mjeseci) primiti 4 injekcije u ciklusu prema službenim preporukama ili prema alternativnom rasporedu koji će preporučiti stručni zdravstveni djelatnik

(liječnik). Važno je pratiti upute od liječnika ili medicinske sestre kako bi se ciklus davanja injekcija proveo u cijelosti.

- Svaka injekcija se daje u razmaku od najmanje jednog mjeseca osim posljednje injekcije (docjepljivanje), koja se daje barem 6 mjeseci nakon treće injekcije.
- Prva injekcija se može dati u dobi od 6 tjedana nadalje. Posljednja injekcija (docjepljivanje) se može dati od navršenih 9 mjeseci nadalje.
- Reći će Vam kada trebate dovesti dijete za sljedeće injekcije.

Prijevremeno rođena dojenčad (rođena nakon 27, ali manje od 37 tjedana trudnoće)

Vaše dijete (u dobi od 2 mjeseca do 6 mjeseci) će primiti 3 injekcije u razmaku od najmanje jednog mjeseca između svake doze. Najmanje 6 mjeseci nakon zadnje injekcije dijete će primiti dodatnu injekciju (docjepljivanje).

Dojenčad u dobi od 7 do 11 mjeseci primit će 2 injekcije. Svaka injekcija se daje u razmaku od najmanje jednog mjeseca. Treća injekcija (docjepljivanje) se daje u drugoj godini života s najmanje dva mjeseca razmaka.

Djeca u dobi od 12 mjeseci do 5 godina primit će 2 injekcije. Svaka injekcija se daje u razmaku od najmanje dva mjeseca.

Posebne populacije:

Djeca u dobi od 6 tjedana do 5 godina za koju se smatra da imaju veći rizik od infekcije pneumokokom (primjerice, djeca s HIV infekcijom, s anemijom srpastih stanica ili s oslabljenom funkcijom ili poremećajima u funkciji slezene) mogu primiti Synflorix. Razgovarajte s liječnikom o broju i rasporedu injekcija za svoje dijete.

### **Ako Vaše dijete propusti injekciju**

Ako Vaše dijete propusti injekciju, važno je dogovoriti sljedeći posjet liječniku. Vi i liječnik trebate se dogovoriti koje korake treba poduzeti u svrhu zaštite Vašeg djeteta.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog cjepiva, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Uz ovo cjepivo moguće su sljedeće nuspojave:

Teške alergijske reakcije mogu se javiti vrlo rijetko (u do 1 na 10 000 doza cjepiva). Te se reakcije mogu prepoznati po:

- izdignutom osipu praćenom svrbežom (koprivnjača)
- oticanju koje ponekad zahvaća lice i usta (angioedem) i koje uzrokuje poteškoće s disanjem
- kolapsu

Te se reakcije obično pojave prije nego što napustite liječničku ordinaciju. Međutim, ako se u Vašeg djeteta pojavi bilo koji od ovih simptoma, morate se hitno javiti liječniku.

**Vrlo često** (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 doza cjepiva)

- bol, crvenilo i otekline na mjestu davanja injekcije
- visoka temperatura od 38°C ili viša (vrućica)
- osjećaj pospanosti
- osjećaj razdražljivosti
- gubitak apetita

**Često** (mogu se pojaviti u manje od 1 na 10 doza cjepiva)

- otvrdnuće na mjestu davanja injekcije.

**Manje često** (mogu se pojaviti u manje od 1 na 100 doza cjepiva)

- svrbež, krvni ugrušak, krvarenje ili mala kvržica na mjestu davanja injekcije
- mučnina, proljev ili povraćanje
- neuobičajen plač
- privremeni prekid disanja (apneja) ako je Vaše dijete prijevremeno rođeno (prije ili u 28. tjednu trudnoće)
- glavobolja
- osip na koži
- rašireno oticanje ruke ili noge u koju je cjepivo injicirano, koje ponekad zahvaća i pridruženi zglob
- koprivnjača

**Rijetko** (mogu se pojaviti u manje od 1 na 1000 doza cjepiva)

- napadaji grčeva bez temperature ili zbog visoke temperature (vrućice)
- alergijske reakcije kao što su kožne alergije
- kolaps (iznenadna mlohavost mišića), razdoblje nesvjestice ili nedostatka svijesti, i bljedilo ili promjena boje kože u plavkastu

**Vrlo rijetko** (mogu se pojaviti u do 1 na 10 000 doza cjepiva)

- Kawasakijska bolest (glavni znakovi bolesti su na primjer: vrućica, kožni osip, otečene limfne žlijezde, upala i osip sluznica usta i grla)

Doza docjepljivanja cjepiva Synflorix može povećati rizik od nuspojava.

U djece starije od 12 mjeseci, s povećanjem dobi se može povećati rizik od bolnosti na mjestu primjene cjepiva.

Kod djece rođene znatno prije termina (s 28 ili prije 28 tjedana gestacije) 2 - 3 dana nakon cijepljenja mogu se pojaviti pauze u disanju dulje od normalnih.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako Vaše dijete dobije bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Synflorix**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Ne zamrzavati.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Synflorix sadrži

- Djelatne tvari su:

Jedna doza od 0,5 ml sadrži:

|                                                     |              |
|-----------------------------------------------------|--------------|
| Pneumokokni polisaharid serotipa 1 <sup>1,2</sup>   | 1 mikrogram  |
| Pneumokokni polisaharid serotipa 4 <sup>1,2</sup>   | 3 mikrograma |
| Pneumokokni polisaharid serotipa 5 <sup>1,2</sup>   | 1 mikrogram  |
| Pneumokokni polisaharid serotipa 6B <sup>1,2</sup>  | 1 mikrogram  |
| Pneumokokni polisaharid serotipa 7F <sup>1,2</sup>  | 1 mikrogram  |
| Pneumokokni polisaharid serotipa 9V <sup>1,2</sup>  | 1 mikrogram  |
| Pneumokokni polisaharid serotipa 14 <sup>1,2</sup>  | 1 mikrogram  |
| Pneumokokni polisaharid serotipa 18C <sup>1,3</sup> | 3 mikrograma |
| Pneumokokni polisaharid serotipa 19F <sup>1,4</sup> | 3 mikrograma |
| Pneumokokni polisaharid serotipa 23F <sup>1,2</sup> | 1 mikrogram  |

<sup>1</sup> adsorbirani na aluminijev fosfat

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

<sup>2</sup> konjugirani na protein D (proteinski nosač dobiven iz netipiziranog *Haemophilus influenzae*)

9 - 16 mikrograma

<sup>3</sup> konjugiran na tetanusni toksoid proteinski nosač

5 - 10 mikrograma

<sup>4</sup> konjugiran na difterijski toksoid proteinski nosač

3 - 6 mikrograma

- Drugi sastojci su natrijev klorid (za više informacija pogledajte dio 2) i voda za injekcije.

### Kako Synflorix izgleda i sadržaj pakiranja

- Suspencija za injekciju.
- Synflorix je mutna bijela suspencija.
- Synflorix za 1 dozu je dostupan u pakiranju od 1, 10 ili 100 bočica
- Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **Belgique/België/Belgien**

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

#### **Lietuva**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +370 80000334

#### **България**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Тел.: +359 80018205

#### **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

#### **Magyarország**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel.: +36 80088309

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 Biologicals SA  
Tel: +372 8002640

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 900 202 700  
es-ci@gsk.com

**France**

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

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel.: +385 800787089

**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 7741 111

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Τηλ: +357 80070017

**Latvija**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +371 80205045

**Malta**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +356 80065004

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**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 Biologicals SA  
Tel: +40 800672524

**Slovenija**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +386 80688869

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +421 800500589

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

### **Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

---

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Tijekom čuvanja bočice može se uočiti fini bijeli talog s bistrim bezbojnim supernatantom. Ovo nije znak kvarenja.

Prije primjene sadržaj bočice mora se vizualno provjeriti, i prije i poslije protresanja, radi moguće prisutnosti stranih čestica i/ili neuobičajenog fizičkog izgleda. U slučaju da primijetite nešto od spomenutog, bacite cjepivo.

Prije primjene cjepivo mora postići sobnu temperaturu.

Prije primjene cjepivo se mora dobro protresti.

Cjepivo je namijenjeno isključivo primjeni u mišić. Ne primjenjivati intravaskularno.

Ako se Synflorix primjenjuje istovremeno s drugim cjepivima, trebaju se primijeniti na različitim mjestima injiciranja.

Synflorix se ne smije miješati s drugim cjepivima. Ako je doza cjepiva povučena u štrcaljku za injekciju, potrebno je zamijeniti iglu upotrijebljenu za izvlačenje s iglom prikladnom za injekciju u mišić.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima za zbrinjavanje opasnog medicinskog otpada.

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Synflorix suspenzija za injekciju u višedoznom spremniku (2 doze)

Cjepivo protiv pneumokoka, polisaharidno, konjugirano, adsorbirano

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vaše dijete primi cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovo je cjepivo propisano samo Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima.
- Ako Vaše dijete razvije bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Synflorix i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vaše dijete primi Synflorix
3. Kako primjenjivati Synflorix
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Synflorix
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Synflorix i za što se koristi

Synflorix je konjugirano cjepivo protiv pneumokoka. Liječnik ili medicinska sestra će primijeniti ovo cjepivo Vašem djetetu putem injekcije.

#### Primjenjuje se u svrhu zaštite Vašeg djeteta u dobi od 6 tjedana do 5 godina od:

bakterije koja se naziva '*Streptococcus pneumoniae*'. Ova bakterija može izazvati ozbiljne bolesti, uključujući upalu moždanih ovojnica, sepsu i bakterijemiju (bakterije u krvotoku), kao i infekciju uha ili upalu pluća.

#### Kako Synflorix djeluje

Synflorix pomaže tijelu Vašeg djeteta u stvaranju vlastitih protutijela. Protutijela čine dio imunološkog sustava koji štiti Vaše dijete od ovih bolesti.

#### 2. Što morate znati prije nego vaše dijete primi Synflorix

##### Nemojte primijeniti Synflorix:

- ako je Vaše dijete alergično na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog cjepiva (naveden u dijelu 6).  
Znakovi alergijske reakcije mogu uključivati osip na koži popraćen osjećajem svrbeži, nedostatak daha, otečenost lica ili jezika.
- ako Vaše dijete ima tešku infekciju s visokom temperaturom (iznad 38°C). Ako se ovo odnosi na Vaše dijete, cijepljenje se odlaže dok Vaše dijete ne bude bolje. Blagi oblik infekcije kao što je prehlada ne bi trebao biti problem. Međutim, prvo se posavjetujte s liječnikom.

Synflorix se ne smije dati ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vaše dijete. Ako niste sigurni, posavjetujte se s liječnikom ili ljekarnikom prije nego Vaše dijete primi Synflorix.

#### Upozorenja i mjere opreza

Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom prije primjene ovog cjepiva:

- ako Vaše dijete ima problem s krvarenjem ili ako lako dobiva modrice.

Kod djece od 2 godine može se dogoditi nesvjestica nakon, ili čak i prije bilo kojeg uboda s iglom. Stoga recite liječniku ili medicinskoj sestri ako je Vaše dijete imalo nesvjesticu kod prijašnje injekcije.

Poput svih ostalih cjepiva, Synflorix možda u potpunosti neće zaštititi svu cijepljenu djecu.

Synflorix štiti samo od infekcija uzrokovanih bakterijama za koje je cjepivo razvijeno.

Djeca s oslabljenim imunološkim sustavom (zbog npr. infekcije virusom humane imunodeficiencije (HIV) ili terapije koja potiskuje imunološki sustav) ne moraju postići potpuni pozitivan učinak cjepiva Synflorix.

Ako niste sigurni, posavjetujte se s liječnikom ili ljekarnikom prije primjene cjepiva Synflorix.

### **Djeca starija od 5 godina**

Sigurnost i djelotvornost cjepiva u djece starije od 5 godina nisu ustanovljene, pa se ne preporučuje cijepljenje te djece.

### **Drugi lijekovi i Synflorix**

Obavijestite liječnika ili ljekarnika ako Vaše dijete uzima, nedavno je uzelo ili bi moglo uzeti bilo koje druge lijekove te ako je nedavno primilo neko drugo cjepivo. Synflorix također ne mora dovoljno dobro djelovati ako Vaše dijete uzima lijekove koji mogu utjecati na imunološki sustav u borbi protiv infekcija.

Synflorix se može primjenjivati istovremeno s drugim dječjim cjepivima kao što su cjepiva protiv difterije, tetanusa, pertusisa (hripavac), *Haemophilus influenzae* tipa b, oralno ili inaktivirano cjepivo protiv poliomijelitisa, hepatitisa B, ospica (morbila) – zaušnjaka (parotitisa) – crljenca (rubeole), vodenih kozica, oralno cjepivo protiv rotavirusa, kao i konjugirano cjepivo protiv meningokoka serogrupe C i serogrupa A, C, W-135, Y. Svako cjepivo u tom slučaju, primjenjuje se na različito ubodno mjesto.

Liječnik će možda zatražiti da djetetu date lijek za snižavanje vrućice (kao što je paracetamol) prije ili neposredno nakon primjene cjepiva Synflorix, a osobito ako dijete istodobno prima Synflorix i cjepiva koja sadrže cjelostaničnu komponentu protiv hripavca. Lijek za snižavanje vrućice preporučuje se primijeniti i u djece s konvulzivnim poremećajima te djece koja su ranije imala febrilne konvulzije. Međutim, ako Vaše dijete primi paracetamol prije ili neposredno nakon primjene cjepiva Synflorix, postignute razine protutijela mogu biti blago snižene. Nije poznato utječe li smanjenje razina protutijela na zaštitu protiv pneumokokne bolesti.

### **Synflorix sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako primjenjivati Synflorix**

### **Kako se primjenjuje cjepivo**

Synflorix se uvijek primjenjuje injekcijom u mišić. To je obično u bedro ili nadlakticu.

### **Koliko se primjenjuje**

Obično će Vaše dijete (u dobi od 6 tjedana do 6 mjeseci) primiti 4 injekcije u ciklusu prema službenim preporukama ili prema alternativnom rasporedu koji će preporučiti stručni zdravstveni djelatnik

(liječnik). Važno je pratiti upute od liječnika ili medicinske sestre kako bi se ciklus davanja injekcija proveo u cijelosti.

- Svaka injekcija se daje u razmaku od najmanje jednog mjeseca osim posljednje injekcije (docjepljivanje), koja se daje barem 6 mjeseci nakon treće injekcije.
- Prva injekcija se može dati u dobi od 6 tjedana nadalje. Posljednja injekcija (docjepljivanje) se može dati od navršenih 9 mjeseci nadalje.
- Reći će Vam kada trebate dovesti dijete za sljedeće injekcije.

Prijevremeno rođena dojenčad (rođena nakon 27, ali manje od 37 tjedana trudnoće)

Vaše dijete (u dobi od 2 mjeseca do 6 mjeseci) će primiti 3 injekcije u razmaku od najmanje jednog mjeseca između svake doze. Najmanje 6 mjeseci nakon zadnje injekcije dijete će primiti dodatnu injekciju (docjepljivanje).

Dojenčad u dobi od 7 do 11 mjeseci primit će 2 injekcije. Svaka injekcija se daje u razmaku od najmanje jednog mjeseca. Treća injekcija (docjepljivanje) se daje u drugoj godini života s najmanje dva mjeseca razmaka.

Djeca u dobi od 12 mjeseci do 5 godina primit će 2 injekcije. Svaka injekcija se daje u razmaku od najmanje dva mjeseca.

Posebne populacije:

Djeca u dobi od 6 tjedana do 5 godina za koju se smatra da imaju veći rizik od infekcije pneumokokom (primjerice, djeca s HIV infekcijom, s anemijom srpastih stanica ili s oslabljenom funkcijom ili poremećajima u funkciji slezene) mogu primiti Synflorix. Razgovarajte s liječnikom o broju i rasporedu injekcija za svoje dijete.

### **Ako Vaše dijete propusti injekciju**

Ako Vaše dijete propusti injekciju, važno je dogovoriti sljedeći posjet liječniku. Vi i liječnik trebate se dogovoriti koje korake treba poduzeti u svrhu zaštite Vašeg djeteta.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog cjepiva, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Uz ovo cjepivo moguće su sljedeće nuspojave:

Teške alergijske reakcije mogu se javiti vrlo rijetko (u do 1 na 10 000 doza cjepiva). Te se reakcije mogu prepoznati po:

- izdignutom osipu praćenom svrbežom (koprivnjača)
- oticanju koje ponekad zahvaća lice i usta (angioedem) i koje uzrokuje poteškoće s disanjem
- kolapsu

Te se reakcije obično pojave prije nego što napustite liječničku ordinaciju. Međutim, ako se u Vašeg djeteta pojavi bilo koji od ovih simptoma, morate se hitno javiti liječniku.

**Vrlo često** (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 doza cjepiva)

- bol, crvenilo i otekline na mjestu davanja injekcije
- visoka temperatura od 38°C ili viša (vrućica)
- osjećaj pospanosti
- osjećaj razdražljivosti
- gubitak apetita

**Često** (mogu se pojaviti u manje od 1 na 10 doza cjepiva)

- otvrdnuće na mjestu davanja injekcije.

**Manje često** (mogu se pojaviti u manje od 1 na 100 doza cjepiva)

- svrbež, krvni ugrušak, krvarenje ili mala kvržica na mjestu davanja injekcije
- mučnina, proljev ili povraćanje
- neuobičajen plač
- privremeni prekid disanja (apneja) ako je Vaše dijete prijevremeno rođeno (prije ili u 28. tjednu trudnoće)
- glavobolja
- osip na koži
- rašireno oticanje ruke ili noge u koju je cjepivo injicirano, koje ponekad zahvaća i pridruženi zglob
- koprivnjača

**Rijetko** (mogu se pojaviti u manje od 1 na 1000 doza cjepiva)

- napadaji grčeva bez temperature ili zbog visoke temperature (vrućice)
- alergijske reakcije kao što su kožne alergije
- kolaps (iznenadna mlohavost mišića), razdoblje nesvijestice ili nedostatka svijesti, i bljedilo ili promjena boje kože u plavkastu.

**Vrlo rijetko** (mogu se pojaviti u do 1 na 10 000 doza cjepiva)

- Kawasakijska bolest (glavni znakovi bolesti su na primjer: vrućica, kožni osip, otečene limfne žlijezde, upala i osip sluznica usta i grla)

Doza docjepljivanja cjepiva Synflorix može povećati rizik od nuspojava.

U djece starije od 12 mjeseci, s povećanjem dobi se može povećati rizik od bolnosti na mjestu primjene cjepiva.

Kod djece rođene znatno prije termina (s 28 ili prije 28 tjedana gestacije) 2 - 3 dana nakon cijepljenja mogu se pojaviti pauze u disanju dulje od normalnih.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako Vaše dijete dobije bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Synflorix**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Ne zamrzavati.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Synflorix sadrži

- Djelatne tvari su:

Jedna doza od 0,5 ml sadrži:

|                                                     |              |
|-----------------------------------------------------|--------------|
| Pneumokokni polisaharid serotipa 1 <sup>1,2</sup>   | 1 mikrogram  |
| Pneumokokni polisaharid serotipa 4 <sup>1,2</sup>   | 3 mikrograma |
| Pneumokokni polisaharid serotipa 5 <sup>1,2</sup>   | 1 mikrogram  |
| Pneumokokni polisaharid serotipa 6B <sup>1,2</sup>  | 1 mikrogram  |
| Pneumokokni polisaharid serotipa 7F <sup>1,2</sup>  | 1 mikrogram  |
| Pneumokokni polisaharid serotipa 9V <sup>1,2</sup>  | 1 mikrogram  |
| Pneumokokni polisaharid serotipa 14 <sup>1,2</sup>  | 1 mikrogram  |
| Pneumokokni polisaharid serotipa 18C <sup>1,3</sup> | 3 mikrograma |
| Pneumokokni polisaharid serotipa 19F <sup>1,4</sup> | 3 mikrograma |
| Pneumokokni polisaharid serotipa 23F <sup>1,2</sup> | 1 mikrogram  |

<sup>1</sup> adsorbirani na aluminijev fosfat

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

<sup>2</sup> konjugirani na protein D (proteinski nosač dobiven iz netipiziranog *Haemophilus influenzae*)

9 - 16 mikrograma

<sup>3</sup> konjugiran na tetanusni toksoid proteinski nosač

5 - 10 mikrograma

<sup>4</sup> konjugiran na difterijski toksoid proteinski nosač

3 - 6 mikrograma

- Drugi sastojci su natrijev klorid (za više informacija pogledajte dio 2) i voda za injekcije.

### Kako Synflorix izgleda i sadržaj pakiranja

- Suspencija za injekciju u višedoznom spremniku (2 doze).
- Synflorix je mutna bijela suspencija.
- Synflorix je dostupan u bočicama za 2 doze u pakiranju od 100.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **Belgique/België/Belgien**

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

#### **Lietuva**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +370 80000334

#### **България**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Тел.: +359 80018205

#### **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 Biologicals SA  
Tel.: +36 80088309

**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 Biologicals SA  
Tel: +372 8002640

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 900 202 700  
es-ci@gsk.com

**France**

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

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel.: +385 800787089

**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 7741 111

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Τηλ: +357 80070017

**Latvija**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +371 80205045

**Malta**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +356 80065004

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**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 Biologicals SA  
Tel: +40 800672524

**Slovenija**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +386 80688869

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +421 800500589

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

## Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

---

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Tijekom čuvanja bočice može se uočiti fini bijeli talog s bistrim bezbojnim supernatantom. Ovo nije znak kvarenja.

Prije primjene sadržaj bočice mora se vizualno provjeriti, i prije i poslije protresanja, radi moguće prisutnosti stranih čestica i/ili neuobičajenog fizičkog izgleda. U slučaju da primijetite nešto od spomenutog, odbacite cjepivo.

Prije primjene cjepivo mora postići sobnu temperaturu.

Prije primjene cjepivo se mora dobro protresti.

Nakon prvog otvaranja 2-dozne bočice, preporučuje se neposredna primjena. Ako se ne primijeni odmah, cjepivo treba čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ako se ne primijeni u roku od 6 sati ostatak treba baciti.

Kod primjene višedozne bočice, svaka 0,5 ml doza mora se navući sterilnom iglom i injekcijom, potreban je oprez kako bi se izbjegla kontaminacija sadržaja.

Cjepivo je namijenjeno isključivo primjeni u mišić. Ne primjenjivati intravaskularno.

Ako se Synflorix primjenjuje istovremeno s drugim cjepivima, trebaju se primijeniti na različitim mjestima injiciranja.

Synflorix se ne smije miješati s drugim cjepivima. Ako je doza cjepiva povučena u štrcaljku za injekciju, potrebno je zamijeniti iglu upotrijebljenu za izvlačenje s iglom prikladnom za injekciju u mišić.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Synflorix suspenzija za injekciju u višedoznom spremniku (4 doze)

Cjepivo protiv pneumokoka, polisaharidno, konjugirano, adsorbirano

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vaše dijete primi cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovo je cjepivo propisano samo Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima.
- Ako Vaše dijete razvije bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Synflorix i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vaše dijete primi Synflorix
3. Kako primjenjivati Synflorix
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Synflorix
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Synflorix i za što se koristi

Synflorix je konjugirano cjepivo protiv pneumokoka. Liječnik ili medicinska sestra će primijeniti ovo cjepivo Vašem djetetu putem injekcije.

#### Primjenjuje se u svrhu zaštite Vašeg djeteta u dobi od 6 tjedana do 5 godina od:

bakterije koja se naziva '*Streptococcus pneumoniae*'. Ova bakterija može izazvati ozbiljne bolesti, uključujući upalu moždanih ovojnica, sepsu i bakterijemiju (bakterije u krvotoku), kao i infekciju uha ili upalu pluća.

#### Kako Synflorix djeluje

Synflorix pomaže tijelu Vašeg djeteta u stvaranju vlastitih protutijela. Protutijela čine dio imunološkog sustava koji štiti Vaše dijete od ovih bolesti.

#### 2. Što morate znati prije nego vaše dijete primi Synflorix

##### Nemojte primijeniti Synflorix:

- ako je Vaše dijete alergično na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog cjepiva (naveden u dijelu 6).  
Znakovi alergijske reakcije mogu uključivati osip na koži popraćen osjećajem svrbeži, nedostatak daha, otečenost lica ili jezika.
- ako Vaše dijete ima tešku infekciju s visokom temperaturom (iznad 38°C). Ako se ovo odnosi na Vaše dijete, cijepljenje se odlaže dok Vaše dijete ne bude bolje. Blagi oblik infekcije kao što je prehlada ne bi trebao biti problem. Međutim, prvo se posavjetujte s liječnikom.

Synflorix se ne smije dati ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vaše dijete. Ako niste sigurni, posavjetujte se s liječnikom ili ljekarnikom prije nego Vaše dijete primi Synflorix.

#### Upozorenja i mjere opreza

Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom prije primjene ovog cjepiva:

- ako Vaše dijete ima problem s krvarenjem ili ako lako dobiva modrice.

Kod djece od 2 godine može se dogoditi nesvjestica nakon, ili čak i prije bilo kojeg uboda s iglom. Stoga recite liječniku ili medicinskoj sestri ako je Vaše dijete imalo nesvjesticu kod prijašnje injekcije.

Poput svih ostalih cjepiva, Synflorix možda u potpunosti neće zaštititi svu cijepljenu djecu.

Synflorix štiti samo od infekcija uzrokovanih bakterijama za koje je cjepivo razvijeno.

Djeca s oslabljenim imunološkim sustavom (zbog npr. infekcije virusom humane imunodeficiencije (HIV) ili terapije koja potiskuje imunološki sustav) ne moraju postići potpuni pozitivan učinak cjepiva Synflorix.

Ako niste sigurni, posavjetujte se s liječnikom ili ljekarnikom prije primjene cjepiva Synflorix.

### **Djeca starija od 5 godina**

Sigurnost i djelotvornost cjepiva u djece starije od 5 godina nisu ustanovljene, pa se ne preporučuje cijepljenje te djece.

### **Drugi lijekovi i Synflorix**

Obavijestite liječnika ili ljekarnika ako Vaše dijete uzima, nedavno je uzelo ili bi moglo uzeti bilo koje druge lijekove te ako je nedavno primilo neko drugo cjepivo. Synflorix također ne mora dovoljno dobro djelovati ako Vaše dijete uzima lijekove koji mogu utjecati na imunološki sustav u borbi protiv infekcija.

Synflorix se može primjenjivati istovremeno s drugim dječjim cjepivima kao što su cjepiva protiv difterije, tetanusa, pertusisa (hripavac), *Haemophilus influenzae* tipa b, oralno ili inaktivirano cjepivo protiv poliomijelitisa, hepatitisa B, ospica (morbila) – zaušnjaka (parotitisa) – crljenca (rubeole), vodenih kozica, oralno cjepivo protiv rotavirusa, kao i konjugirano cjepivo protiv meningokoka serogrupe C i serogrupa A, C, W-135, Y. Svako cjepivo u tom slučaju, primjenjuje se na različito ubodno mjesto.

Liječnik će možda zatražiti da djetetu date lijek za snižavanje vrućice (kao što je paracetamol) prije ili neposredno nakon primjene cjepiva Synflorix, a osobito ako dijete istodobno prima Synflorix i cjepiva koja sadrže cjelostaničnu komponentu protiv hripavca. Lijek za snižavanje vrućice preporučuje se primijeniti i u djece s konvulzivnim poremećajima te djece koja su ranije imala febrilne konvulzije. Međutim, ako Vaše dijete primi paracetamol prije ili neposredno nakon primjene cjepiva Synflorix, postignute razine protutijela mogu biti blago snižene. Nije poznato utječe li smanjenje razina protutijela na zaštitu protiv pneumokokne bolesti.

### **Synflorix sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako primjenjivati Synflorix**

### **Kako se primjenjuje cjepivo**

Synflorix se uvijek primjenjuje injekcijom u mišić. To je obično u bedro ili nadlakticu.

### **Koliko se primjenjuje**

Obično će Vaše dijete (u dobi od 6 tjedana do 6 mjeseci) primiti 4 injekcije u ciklusu prema službenim preporukama ili prema alternativnom rasporedu koji će preporučiti stručni zdravstveni djelatnik

(liječnik). Važno je pratiti upute od liječnika ili medicinske sestre kako bi se ciklus davanja injekcija proveo u cijelosti.

- Svaka injekcija se daje u razmaku od najmanje jednog mjeseca osim posljednje injekcije (docjepljivanje), koja se daje barem 6 mjeseci nakon treće injekcije.
- Prva injekcija se može dati u dobi od 6 tjedana nadalje. Posljednja injekcija (docjepljivanje) se može dati od navršenih 9 mjeseci nadalje.
- Reći će Vam kada trebate dovesti dijete za sljedeće injekcije.

Prijevremeno rođena dojenčad (rođena nakon 27, ali manje od 37 tjedana trudnoće)

Vaše dijete (u dobi od 2 mjeseca do 6 mjeseci) će primiti 3 injekcije u razmaku od najmanje jednog mjeseca između svake doze. Najmanje 6 mjeseci nakon zadnje injekcije dijete će primiti dodatnu injekciju (docjepljivanje).

Dojenčad u dobi od 7 do 11 mjeseci primit će 2 injekcije. Svaka injekcija se daje u razmaku od najmanje jednog mjeseca. Treća injekcija (docjepljivanje) se daje u drugoj godini života s najmanje dva mjeseca razmaka.

Djeca u dobi od 12 mjeseci do 5 godina primit će 2 injekcije. Svaka injekcija se daje u razmaku od najmanje dva mjeseca.

Posebne populacije:

Djeca u dobi od 6 tjedana do 5 godina za koju se smatra da imaju veći rizik od infekcije pneumokokom (primjerice, djeca s HIV infekcijom, s anemijom srpastih stanica ili s oslabljenom funkcijom ili poremećajima u funkciji slezene) mogu primiti Synflorix. Razgovarajte s liječnikom o broju i rasporedu injekcija za svoje dijete.

### **Ako Vaše dijete propusti injekciju**

Ako Vaše dijete propusti injekciju, važno je dogovoriti sljedeći posjet liječniku. Vi i liječnik trebate se dogovoriti koje korake treba poduzeti u svrhu zaštite Vašeg djeteta.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog cjepiva, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Uz ovo cjepivo moguće su sljedeće nuspojave:

Teške alergijske reakcije mogu se javiti vrlo rijetko (u do 1 na 10 000 doza cjepiva). Te se reakcije mogu prepoznati po:

- izdignutom osipu praćenom svrbežom (koprivnjača)
- oticanju koje ponekad zahvaća lice i usta (angioedem) i koje uzrokuje poteškoće s disanjem
- kolapsu

Te se reakcije obično pojave prije nego što napustite liječničku ordinaciju. Međutim, ako se u Vašeg djeteta pojavi bilo koji od ovih simptoma, morate se hitno javiti liječniku.

**Vrlo često** (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 doza cjepiva)

- bol, crvenilo i otekline na mjestu davanja injekcije
- visoka temperatura od 38°C ili viša (vrućica)
- osjećaj pospanosti
- osjećaj razdražljivosti
- gubitak apetita

**Često** (mogu se pojaviti u manje od 1 na 10 doza cjepiva)

- otvrdnuće na mjestu davanja injekcije.

**Manje često** (mogu se pojaviti u manje od 1 na 100 doza cjepiva)

- svrbež, krvni ugrušak, krvarenje ili mala kvržica na mjestu davanja injekcije
- mučnina, proljev ili povraćanje
- neuobičajen plač
- privremeni prekid disanja (apneja) ako je Vaše dijete prijevremeno rođeno (prije ili u 28. tjednu trudnoće)
- glavobolja
- osip na koži
- rašireno oticanje ruke ili noge u koju je cjepivo injicirano, koje ponekad zahvaća i pridruženi zglob
- koprivnjača

**Rijetko** (mogu se pojaviti u manje od 1 na 1000 doza cjepiva)

- napadaji grčeva bez temperature ili zbog visoke temperature (vrućice)
- alergijske reakcije kao što su kožne alergije
- kolaps (iznenadna mlohavost mišića), razdoblje nesvjestice ili nedostatka svijesti, i bljedilo ili promjena boje kože u plavkastu.

**Vrlo rijetko** (mogu se pojaviti u do 1 na 10 000 doza cjepiva)

- Kawasakijska bolest (glavni znakovi bolesti su na primjer: vrućica, kožni osip, otečene limfne žlijezde, upala i osip sluznica usta i grla)

Doza docjepljivanja cjepiva Synflorix može povećati rizik od nuspojava.

U djece starije od 12 mjeseci, s povećanjem dobi se može povećati rizik od bolnosti na mjestu primjene cjepiva.

Kod djece rođene znatno prije termina (s 28 ili prije 28 tjedana gestacije) 2 - 3 dana nakon cijepljenja mogu se pojaviti pauze u disanju dulje od normalnih.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako Vaše dijete dobije bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Synflorix**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Ne zamrzavati.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Synflorix sadrži

- Djelatne tvari su:

Jedna doza od 0,5 ml sadrži:

|                                                     |              |
|-----------------------------------------------------|--------------|
| Pneumokokni polisaharid serotipa 1 <sup>1,2</sup>   | 1 mikrogram  |
| Pneumokokni polisaharid serotipa 4 <sup>1,2</sup>   | 3 mikrograma |
| Pneumokokni polisaharid serotipa 5 <sup>1,2</sup>   | 1 mikrogram  |
| Pneumokokni polisaharid serotipa 6B <sup>1,2</sup>  | 1 mikrogram  |
| Pneumokokni polisaharid serotipa 7F <sup>1,2</sup>  | 1 mikrogram  |
| Pneumokokni polisaharid serotipa 9V <sup>1,2</sup>  | 1 mikrogram  |
| Pneumokokni polisaharid serotipa 14 <sup>1,2</sup>  | 1 mikrogram  |
| Pneumokokni polisaharid serotipa 18C <sup>1,3</sup> | 3 mikrograma |
| Pneumokokni polisaharid serotipa 19F <sup>1,4</sup> | 3 mikrograma |
| Pneumokokni polisaharid serotipa 23F <sup>1,2</sup> | 1 mikrogram  |

<sup>1</sup> adsorbirani na aluminijev fosfat

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

<sup>2</sup> konjugirani na protein D (proteinski nosač dobiven iz netipiziranog *Haemophilus influenzae*)

9 - 16 mikrograma

<sup>3</sup> konjugiran na tetanusni toksoid proteinski nosač

5 - 10 mikrograma

<sup>4</sup> konjugiran na difterijski toksoid proteinski nosač

3 - 6 mikrograma

- Drugi sastojci su natrijev klorid (za više informacija pogledajte dio 2), 2-fenoksietanol i voda za injekcije.

### Kako Synflorix izgleda i sadržaj pakiranja

- Suspenzija za injekciju u višedoznom spremniku (4 doze).
- Synflorix je mutna bijela suspenzija.
- Synflorix je dostupan u bočicama za 4 doze u pakiranju od 10 ili 100.
- Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **Belgique/België/Belgien**

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

#### **България**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Тел.: +359 80018205

#### **Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.

#### **Lietuva**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +370 80000334

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

GlaxoSmithKline Biologicals SA

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 Biologicals SA  
Tel: +372 8002640

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 900 202 700  
es-ci@gsk.com

**France**

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

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel.: +385 800787089

**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 7741 111

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Τηλ: +357 80070017

**Latvija**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +371 80205045

Tel.: +36 80088309

**Malta**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +356 80065004

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**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 Biologicals SA  
Tel: +40 800672524

**Slovenija**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +386 80688869

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Tel: +421 800500589

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

### **Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

---

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Tijekom čuvanja bočice može se uočiti fini bijeli talog s bistrim bezbojnim supernatantom. Ovo nije znak kvarenja.

Prije primjene sadržaj bočice mora se vizualno provjeriti, i prije i poslije protresanja, radi moguće prisutnosti stranih čestica i/ili neuobičajenog fizičkog izgleda. U slučaju da primijetite nešto od spomenutog, odbacite cjepivo.

Prije primjene cjepivo mora postići sobnu temperaturu.

Prije primjene cjepivo se mora dobro protresti.

Nakon prvog otvaranja 4-dozne bočice, cjepivo treba čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C), najduže 28 dana. Ako se ne primijeni u roku od 28 dana ostatak treba baciti.

Kod primjene višedozne bočice, svaka 0,5 ml doza mora se navući sterilnom iglom i injekcijom, potreban je oprez kako bi se izbjegla kontaminacija sadržaja.

Cjepivo je namijenjeno isključivo primjeni u mišić. Ne primjenjivati intravaskularno.

Ako se Synflorix primjenjuje istovremeno s drugim cjepivima, trebaju se primijeniti na različitim mjestima injiciranja.

Synflorix se ne smije miješati s drugim cjepivima. Ako je doza cjepiva povučena u štrcaljku za injekciju, potrebno je zamijeniti iglu upotrijebljenu za izvlačenje s iglom prikladnom za injekciju u mišić.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.