

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Synflorix injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce
Pneumokoková polysaccharidová konjugovaná vakcína (adsorbovaná)

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 dávka (0,5ml) obsahuje :

| | |
|--|--------------|
| Pneumococcale polysaccharidum serotypus 1 ^{1,2} | 1 mikrogram |
| Pneumococcale polysaccharidum serotypus 4 ^{1,2} | 3 mikrogramy |
| Pneumococcale polysaccharidum serotypus 5 ^{1,2} | 1 mikrogram |
| Pneumococcale polysaccharidum serotypus 6B ^{1,2} | 1 mikrogram |
| Pneumococcale polysaccharidum serotypus 7F ^{1,2} | 1 mikrogram |
| Pneumococcale polysaccharidum serotypus 9V ^{1,2} | 1 mikrogram |
| Pneumococcale polysaccharidum serotypus 14 ^{1,2} | 1 mikrogram |
| Pneumococcale polysaccharidum serotypus 18C ^{1,3} | 3 mikrogramy |
| Pneumococcale polysaccharidum serotypus 19F ^{1,4} | 3 mikrogramy |
| Pneumococcale polysaccharidum serotypus 23F ^{1,2} | 1 mikrogram |

¹ adsorbováno na fosforečnan hlinitý 0,5 miligramů Al³⁺

² konjugovaná na protein D (odvozený z kmenů netypovatelného *Haemophilus influenzae*) jako proteinový nosič 9-16 mikrogramů

³ konjugovaná na tetanický toxoid jako proteinový nosič 5-10 mikrogramů

⁴ konjugovaná na difterický toxoid jako proteinový nosič 3-6 mikrogramů

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze (injekce).
Vakcína je zakalená bílá suspenze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Aktivní imunizace proti invazivním onemocněním a akutní otitis media způsobeným *Streptococcus pneumoniae* u kojenců a dětí ve věku od 6 týdnů do 2 let. Informace o ochraně proti specifickým pneumokokovým serotypům viz bod 4.4 a 5.1.

Použití Synflorixu musí vycházet z oficiálních doporučení, která zohledňují dopad invazivních onemocnění u různých věkových skupin, stejně jako variabilitu epidemiologie serotypů v různých zeměpisných oblastech.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Očkovací schéma Synflorixu musí být v souladu s oficiálními doporučeními.

Kojenci od 6 týdnů do 6 měsíců věku

Základní očkování třemi dávkami

Doporučené očkovací schéma k zajištění optimální ochrany tvoří čtyři dávky, každá po 0,5 ml. Základní očkovací schéma u kojenců spočívá v podání tří dávek, s první dávkou podanou obvykle ve věku 2 měsíců a s intervalem nejméně 1 měsíc mezi jednotlivými dávkami. První dávka může být podána již ve věku šesti týdnů. Posilovací dávku se doporučuje podat nejméně 6 měsíců po podání poslední dávky základního očkování. Upřednostňuje se podání mezi 12. až 15. měsícem věku dítěte (viz body 4.4 a 5.1).

Základní očkování dvěma dávkami

Alternativně, je-li vakcína Synflorix podávána jako část rutinního očkovacího kalendáře, může být podána ve schématu tvořeném třemi dávkami, každá po 0,5 ml. První dávka může být podána od věku 2 měsíců, druhá dávka o 2 měsíce později. Posilovací dávku se doporučuje podat s odstupem alespoň 6 měsíců od poslední dávky základního očkování (viz bod 5.1).

Děti narozené mezi 27. – 36.týdnem těhotenství

U nedonošených dětí narozených alespoň ve 27. týdnu těhotenství, doporučené očkovací schéma tvoří čtyři dávky, každá po 0,5 ml. Základní očkovací schéma u kojenců tvoří tři dávky, kde první dávka je podána ve věku 2 měsíců, v odstupu alespoň 1 měsíce mezi oběma dávkami. Posilovací dávka se doporučuje podat s odstupem alespoň 6 měsíců od první dávky základního očkování (viz body 4.4 a 5.1).

Dříve neočkovaní starší kojenci a děti

- kojenci ve věku 7-11 měsíců: Očkovací schéma spočívá v podání dvou 0,5 ml dávek s intervalem nejméně 1 měsíc mezi dávkami. Třetí dávku se doporučuje podat v druhém roce života s intervalem mezi dávkami nejméně 2 měsíce.
- děti ve věku 12-23 měsíců: Očkovací schéma spočívá v podání dvou 0,5 ml dávek s intervalem nejméně 2 měsíce mezi dávkami. Potřeba posilovací dávky po tomto očkovacím schématu nebyla stanovena (viz bod 4.4).

Doporučuje se, aby jedinci, kterým je podána první dávka přípravku Synflorix, dokončili celé očkovací schéma přípravkem Synflorix.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost vakcíny Synflorix u dětí starších 24 měsíců nebyla stanovena.

Způsob podání

Vakcína se má podávat formou intramuskulární injekce. Přednostním místem podání je anterolaterální část stehna u kojenců, nebo deltový sval horní části paže u malých dětí.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na účinné látky nebo na kteroukoli pomocnou látku a nebo na kterýkoli proteinový nosič tohoto přípravku.

Podobně jako u jiných vakcín i aplikace vakcíny Synflorix musí být odložena u osob trpících závažným akutním horečnatým onemocněním. Přítomnost mírné infekce, jako je nachlazení, by ale neměla být příčinou oddálení očkování.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Stejně jako u všech vakcín podávaných injekčně musí být i po aplikaci této vakcíny pro případ vzácně se vyskytující anafylaktické reakce okamžitě k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled.

Možné riziko apnoe a nutnost monitorování dýchání po dobu 48 – 72 hodin by se měly zvážit při podávání základního očkovacího schématu těžce nedonošeným dětem (narozené \leq 28. týdnu těhotenství) a to zvláště těm, které mají v předchozí anamnéze respirační nezralost. Protože prospěch očkování je u této skupiny dětí vysoký, neměla by se vakcinace odmítat ani oddalovat.

Synflorix nesmí být v žádném případě aplikován intravaskulárně nebo intradermálně. Údaje o subkutánním podání vakcíny Synflorixu nejsou k dispozici.

Stejně jako jiné vakcíny aplikované intramuskulárně, musí být i Synflorix podáván opatrně osobám s trombocytopenií nebo s jakoukoli poruchou koagulace, protože po intramuskulárním podání může u těchto osob dojít ke krvácení.

Je třeba se též řídit oficiálními doporučeními k očkování proti difterii, tetanu a *Haemophilus influenzae* typu b.

Ochrana proti pneumokokovým serotypům, které nejsou ve vakcíně obsaženy, nebo proti netypovatelnému *Haemophilus influenzae* nebyla dostatečně prokázána. Synflorix neposkytuje ochranu proti jiným mikroorganismům.

Stejně jako jiné vakcíny, Synflorix nemusí chránit všechny očkované jedince proti invazivnímu pneumokokovému onemocnění nebo otitis media způsobenými serotypy obsaženými v této vakcíně. Předpokládá se, že ochrana proti otitis media způsobené pneumokokovými serotypy obsaženými v této vakcíně by mohla být podstatně nižší než ochrana proti invazivním onemocněním. Navíc se předpokládá, že celková ochrana proti otitis media by mohla být omezena tím, že mezi původce otitis media patří kromě serotypů *Streptococcus pneumoniae* obsažených ve vakcíně i další mikroorganismy (viz bod 5.1).

V klinických studiích vyvolával Synflorix imunitní odpověď na všech deset serotypů obsažených v této vakcíně, ale velikost odpovědi se mezi jednotlivými serotypy lišila. Funkční imunitní odpověď na serotyp 1 a 5 byla nižší než odpověď na všechny další serotypy vakcíny. Není známo, zda má tato nižší funkční imunitní odpověď na serotypy 1 a 5 za následek nižší ochranný účinek proti invazivnímu onemocnění nebo otitis media způsobeným těmito serotypy (viz bod 5.1).

Synflorix je určen pro děti od 6 týdnů do 2 let věku. Děti by měly dostat vakcínu Synflorix podle očkovacího schématu odpovídajícímu věku dítěte v době zahájení očkování (viz bod 4.2). [Data o bezpečnosti a imunogenitě nejsou u dětí nad 2 roky věku zatím k dispozici.

U dětí s nedostatečnou imunitní odpovědí, ať už díky imunosupresivní terapii, genetické poruše, infekci HIV nebo z jiných příčin, může být protilátková odpověď na očkování snižena.

Údaje o bezpečnosti a imunogenitě u dětí, u nichž je zvýšené riziko pneumokokových infekcí (např. se srpkovitou anemií, vrozenou a získanou poruchou funkce sleziny, infekcí HIV, maligním onemocněním, nefrotickým syndromem), nejsou zatím k dispozici pro Synflorix. Očkování vysoce rizikových skupin mělo by být zváženo na základě individuálního přístupu (viz bod 4.2).

Imunitní odpověď vyvolaná podáním dvou dávek Synflorixu u dětí ve věku 12-23 měsíců je srovnatelná s odpovědí vyvolanou podáním tří dávek u kojenců (viz bod 5.1). Imunitní odpověď na posilovací dávku po podání dvou dávek dětem ve věku 12-23 měsíců nebyla hodnocena, ale posilovací dávka může být k zajištění optimální individuální ochrany potřeba.

Nicméně dvoudávkové schéma u dětí ve věku 12-23 měsíců, u nichž je vysoké riziko pneumokokových onemocnění (jako jsou děti se srpkovitou anemií, asplenií, infekcí HIV, chronickým onemocněním nebo imunokompromitované děti) může být nedostatečné a nemusí poskytnout optimální ochranu. U těchto dětí by měla být ve věku 2 let a více v souladu s doporučeními podána 23-valentní pneumokoková polysacharidová vakcína. Interval mezi pneumokokovou konjugovanou vakcínou (Synflorix) a 23-valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou by měl

být nejméně 8 týdnů. Nejsou dostupné žádné údaje o tom, zda může mít podání pneumokokové polysacharidové vakcíny dětem, očkovaným v základním schématu vakcínou Synflorix, za následek sníženou odpověď na další dávky pneumokokové polysacharidové vakcíny nebo pneumokokové konjugované vakcíny.

Profylaktické podání antipyretik před nebo bezprostředně po aplikaci vakcíny může snížit incidenci a intenzitu horečnatých reakcí po očkování. Nicméně údaje nasvědčují tomu, že by profylaktické podání paracetamolu mohlo snižovat imunitní odpověď na Synflorix. Klinický význam tohoto pozorování, stejně jako vliv jiných antipyretik než paracetamolu na imunitní odpověď na Synflorix, není znám.

Profylaktické podání antipyretik se doporučuje:

- u všech dětí, kterým je Synflorix podán současně s vakcínami s celobuněčnou pertusovou složkou vzhledem k vyšší frekvenci febrilních křečí (viz bod 4.8)
- u dětí s křečemi nebo s anamnézou febrilních křečí.

Antipyretická léčba by měla být zahájena v souladu s místními terapeutickými doporučeními.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Použití s dalšími vakcínami

Synflorix může být podán současně s některou z následujících monovalentních nebo kombinovaných vakcín [včetně DTPa-HBV-IPV/Hib a DTPw-HBV/Hib]: vakcínou proti difterii-tetanu-pertusi s acelulární pertusovou složkou (DTPa), vakcínou proti hepatitidě B (HBV), inaktivovanou vakcínou proti dětské obrně (IPV), vakcínou proti *Haemophilus influenzae* typu b (Hib), vakcínou proti difterii-tetanu-pertusi s celobuněčnou pertusovou složkou (DTPw), vakcínou proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám (MMR), vakcínou proti planým neštovicím (V), konjugovanou vakcínou proti meningokokům serotypu C (CRM₁₉₇ a TT konjugáty), perorální vakcínou proti dětské obrně (OPV) a perorální vakcínou proti rotavirům.

Injekce jednotlivých vakcín musí být aplikovány do různých míst.

Klinické studie prokázaly, že imunitní odpovědi a bezpečnostní profily těchto současně podávaných vakcín zůstaly nezměněny, s výjimkou odpovědi na inaktivovaný poliovirus typu 2, u kterého byly ve studiích pozorovány proměnlivé výsledky (séroprotektce v rozmezí 78% až 100%). Klinický význam tohoto nálezu není znám. U konjugované vakcíny proti meningokokům nebyly ve vztahu k proteinovému nosiči (CRM₁₉₇ a TT konjugát) pozorovány žádné negativní interference. Byla pozorována zvýšená protilátková odpověď na Hib-TT konjugát, difterický a tetanický toxoid.

Použití se systémově podávanými imunosupresivními léčivými přípravky

Podobně jako u jiných vakcín lze očekávat, že u pacientů podstupujících imunosupresivní terapii nemusí být po očkování dosaženo odpovídající imunitní odpovědi.

Použití s profylaktickým podáním antipyretik

Viz bod 4.4.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Synflorix není určen k očkování dospělých. Údaje o jeho použití u lidí během těhotenství a laktace, ani odpovídající údaje z reprodukčních studií prováděných na zvířatech nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích bylo 4 595 zdravým dětem a 137 nedonošeným dětem aplikováno v rámci základního očkování 12 879 dávek vakcíny Synflorix. V druhém roce života bylo posilovací dávkou vakcíny Synflorix očkováno 3 870 dětí a 116 nedonošených dětí. Ve všech studiích byl Synflorix podáván současně s doporučenými dětskými vakcínami.

Nejčastější nežádoucí účinky pozorované po základním očkování byly: zarudnutí v místě vpichu a podrážděnost, které se vyskytly v 38,3%, respektive v 52,3% všech podaných dávek. Po podání posilovací dávky se tyto nežádoucí účinky vyskytly v 52,6%, respektive v 55,4%. Většina těchto reakcí netrvala dlouho a byla mírného až středního stupně.

Po dalších dávkách základního očkovacího schématu nebylo pozorováno zvýšení incidence ani zvýšení závažnosti nežádoucích účinků.

Po podání posilovací dávky Synflorixu byla pozorována vyšší reaktogenita než po dávkách základního očkování.

Reaktogenita byla vyšší u dětí, kterým byla současně podána vakcína s celobuněčnou pertusovou složkou. V klinické studii děti obdržely buď vakcínu Synflorix (N=603) nebo 7-valentní vakcínu Prevenar (N=203) současně s DTPw vakcínou. Po podání základního očkování byla hlášena horečka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ a $> 39^{\circ}\text{C}$ u 86,1% a 14,7% dětí, které obdržely Synflorix, a u 82,9% a 11,6% dětí očkovaných 7-valentním Prevenarem.

Ve srovnávacích klinických studiích byla incidence místních a celkových nežádoucích účinků hlášených do čtyř dnů po každé podané dávce, ve stejném rozmezí jako po očkování 7-valentním Prevenarem.

Nežádoucí účinky (po základním očkování nebo po posilovací dávce) považované přinejmenším za možná související s vakcinací jsou utříděny podle četnosti.

Četnost nežádoucích účinků je definována následujícím způsobem:

| | |
|--------------|--------------------------------------|
| Velmi časté: | ($\geq 1/10$) |
| Časté: | ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) |
| Méně časté: | ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) |
| Vzácné: | ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) |

Poruchy nervového systému:

Velmi časté: ospalost
Vzácné: křeče (febrilní nebo nefebrilní)

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Méně časté: apnoe u těžce nedonošených dětí (narozených v ≤ 28 . týdnu těhotenství)
(viz bod 4.4)

Gastrointestinální poruchy:

Méně časté: průjem, zvracení

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Vzácné: vyrážka, kopřivka

Poruchy metabolismu a výživy

Velmi časté: nechutenství

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Velmi časté: bolest, zarudnutí, otok v místě vpichu, horečka ($\geq 38^{\circ}\text{C}$ rektálně)
Časté: indurace v místě vpichu, horečka ($> 39^{\circ}\text{C}$ rektálně)
Méně časté: podlitina, krvácení a malý otok v místě vpichu, horečka ($> 40^{\circ}\text{C}$ rektálně)*

Poruchy imunitního systému:

Vzácné: alergické reakce (jako alergická dermatitida, atopická dermatitida, ekzém)

Psychiatrické poruchy

Velmi časté: podrážděnost

Časté: neobvyklý pláč

* hlášeno po podání posilovací dávky

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: vakcíny proti pneumokokům, ATC kód: J07AL52

Epidemiologická data

10 pneumokokových serotypů obsažených v této vakcíně představuje hlavní serotypy původce onemocnění a pokrývá tak přibližně 56% až 90% invazivních pneumokokových onemocnění (IPD) u dětí do 5 let věku v Evropě. Serotypy 1, 5 a 7F v této věkové skupině způsobují 3,3% až 24,1% IPD v závislosti na lokalitě a sledovaném časovém období.

Akutní otitis media (AOM) je běžné dětské onemocnění různé etiologie. Bakterie mohou způsobit 60-70% klinických případů AOM. *Streptococcus pneumoniae* a netypovatelný *Haemophilus influenzae* (NTHi) jsou nejčastějšími původci bakteriální AOM na celém světě.

1. Invazivní pneumokokové onemocnění (zahrnující sepsi, bakterémii, meningitidu a pneumonii s bakterémií)

Protektivní účinnost Synflorixu proti IPD nebyla studována. Podle doporučení WHO je hodnocení potenciální účinnosti proti IPD založeno na srovnání imunitních odpovědí na sedm serotypů společných pro Synflorix a jinou pneumokokovou konjugovanou vakcínou s již prokázanou protektivní účinností (např. 7-valentní Prevenar). Imunitní odpověď na další tři serotypy obsažené v Synflorixu byla také měřena.

V přímé (head-to-head) srovnávací studii se 7-valentním Prevenarem byla pomocí metody ELISA prokázána non-inferiorita imunitní odpovědi na Synflorix pro všechny serotypy (horní limit 96,5% intervalu spolehlivosti (CI) u rozdílu mezi skupinami >10%), vyjma 6B a 23F (Tabulka 1). Pro serotypy 6B a 23F dosáhlo prahové hladiny protilátek (t.j. 0,20 µg/ml) jeden měsíc po třetí dávce Synflorixu 65,9% , respektive 81,4% kojenců očkovaných ve 2, 3 a 4 měsíci oproti 79,0% , respektive 94,1% po třech dávkách 7-valentního Prevenaru. Klinický význam těchto rozdílů není znám.

Procento očkovaných, kteří dosáhli prahových hladin protilátek pro další tři serotypy obsažené v Synflorixu (1, 5 a 7F) bylo 97,3%, respektive 99,0% a 99,5% a bylo srovnatelné s odpovědí u 7-valentního Prevenaru na všech 7 serotypů obsažených v obou vakcínách (95,8%).

Tabulka 1: Srovnávací analýza mezi Prevenarem a Synflorixem v procentu subjektů s koncentrací protilátek $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ jeden měsíc po 3. dávce

| <i>Protilátky</i> | <i>SYNFLORIX</i> | <i>PREVENAR</i> | <i>Rozdíl v % $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ (PREVENAR minus SYNFLORIX)</i> |
|-------------------|------------------|-----------------|--|
|-------------------|------------------|-----------------|--|

| | <i>N</i> | % | <i>N</i> | % | % | 96.5%CI | |
|-----------------|----------|------|----------|------|-------|----------------|-------|
| <i>Anti-4</i> | 1106 | 97,1 | 373 | 100 | 2,89 | 1,71 | 4,16 |
| <i>Anti-6B</i> | 1100 | 65,9 | 372 | 79,0 | 13,12 | 7,53 | 18,28 |
| <i>Anti-9V</i> | 1103 | 98,1 | 374 | 99,5 | 1,37 | -0,28 | 2,56 |
| <i>Anti-14</i> | 1100 | 99,5 | 374 | 99,5 | -0,08 | -1,66 | 0,71 |
| <i>Anti-18C</i> | 1102 | 96,0 | 374 | 98,9 | 2,92 | 0,88 | 4,57 |
| <i>Anti-19F</i> | 1104 | 95,4 | 375 | 99,2 | 3,83 | 1,87 | 5,50 |
| <i>Anti-23F</i> | 1102 | 81,4 | 374 | 94,1 | 12,72 | 8,89 | 16,13 |

Geometrický průměr koncentrací protilátek (GMCs) proti sedmi společným serotypům, vyvolaných po základním očkování Synflorixem, byl nižší než po očkování 7-valentním Prevenarem. GMCs před posilovací dávkou (8 až 12 měsíců po poslední dávce základního očkování) byly obecně pro obě vakcíny podobné. Po posilovací dávce byly GMCs vyvolané Synflorixem nižší pro většinu serotypů společných se 7-valentním Prevenarem.

Ve stejné studii bylo prokázáno, že Synflorix indukuje tvorbu funkčních protilátek proti všem sedmi serotypům vakcíny. Titru OPA ≥ 8 pro každý ze serotypů společných pro obě vakcíny dosáhlo jeden měsíc po podání třetí dávky 87,7% až 100% jedinců očkovaných Synflorixem a 92,1% až 100% očkovaných Prevenarem. Rozdíl mezi oběma vakcínami v procentu subjektů s titry OPA ≥ 8 byl $< 5\%$ pro všechny společné serotypy, včetně 6B a 23F. Geometrické průměry títů protilátek OPA (GMTs) po základním očkování a po posilovací dávce vyvolaných Synflorixem byly pro sedm společných serotypů nižší než u 7-valentního Prevenaru, s výjimkou serotypu 19F.

Procento očkovaných Synflorixem, kteří dosáhli títu OPA ≥ 8 pro serotypy 1, 5 a 7F bylo 65,7%, 90,9% a 99,6% po základním očkování a 91,0%, 96,3% a 100% po posilovací dávce. Odpověď OPA pro serotypy 1 a 5 byla svou velikostí nižší než velikost odpovědi na ostatní serotypy. Význam těchto nálezů vzhledem k protektivní účinnosti není znám. Odpověď na serotyp 7F byla ve stejném rozmezí jako odpověď na sedm serotypů společných pro obě vakcíny.

Podání čtvrté (posilovací) dávky ve druhém roce života indukovalo anamnestickou protilátkovou odpověď měřenou metodou ELISA a OPA pro 10 serotypů obsažených ve vakcíně, a tak potvrzuje indukci imunitní paměti po třech dávkách základního očkování.

2. Akutní otitis media (AOM)

Ve velké randomizované dvojité zaslepené studii Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial (POET) provedené v České republice a na Slovensku byla 4 968 kojencům v očkovacím schématu 3, 4, 5 a 12-15 měsíců podávána 11-valentní kandidátní vakcína (11Pn-PD) která obsahovala 10 serotypů obsažených v Synflorixu (a navíc obsahující serotyp 3, u něhož nebyla účinnost prokázána) nebo kontrolní vakcína (vakcína proti hepatitidě A).

Účinnost 11Pn-PD vakcíny proti výskytu první epizody AOM vyvolané serotypem obsaženým ve vakcíně byla 52,6% (95% CI: 35,0;65,5). Serotypově specifická účinnost proti první epizodě AOM byla prokázána pro serotyp 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) a 23F (70,8%, 95% CI: 20,8;89,2). Pro další serotypy vakcíny byl počet případů AOM tak nízký, že nebylo možné učinit závěry týkající se účinnosti. Účinnost vakcíny proti jakékoli epizodě AOM způsobené jakýmkoli serotypem pneumokoka byla 51,5% (95% CI: 36,8;62,9). V této studii nebylo pozorováno žádné zvýšení výskytu AOM způsobené jiným bakteriálním patogenem nebo serotypem pneumokoka, který není obsažen v Synflorixu. Odhadovaná účinnost vakcíny proti jakékoli klinické epizodě otitis media bez ohledu na etiologii byla 33,6% (95% CI: 20,8; 44,3).

Na základě imunologických překlenovacích studií funkčních odpovědí (OPA) mezi vakcínou Synflorix a 11-valentní kandidátní vakcínou použitou ve studii POET se předpokládá, že Synflorix poskytne obdobnou protektivní účinnost proti pneumokokovým AOM.

3. Daší data týkající se imunogenity

Kojenci ve věku od 6 týdnů do 6 měsíců

Třídávkové základní očkovací schéma

V celkem osmi studiích prováděných v různých zemích Evropy, v Chile a na Filipínách byla hodnocena imunogenita Synflorixu po třídávkovém základním očkování (N= 3 089) podle různých očkovacích schémat (6-10-14 týdnů, 2-3-4, 3-4-5 nebo 2-4-6 měsíců věku). Čtvrtá (posilovací) dávka byla podána v šesti klinických studiích 1 976 jedincům. Obecně vzato byly odpovědi na různá schémata očkování hodnoceny jako srovnatelné, i když o něco vyšší imunitní odpovědi byly pozorovány u schématu 2-4-6 měsíců.

Dvoudávkové základní očkovací schéma

Imunogenita vakcíny Synflorix po dvoudávkovém základním očkovacím schématu byla u dětí mladších 6 měsíců hodnocena ve dvou klinických studiích.

V první studii, v post-hoc analýze, byla dva měsíce po druhé dávce srovnávána imunogenita vakcíny Synflorix se 7-valentní vakcínou Prevenar a procenta subjektů s hladinou protilátek ELISA $\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$ byly ve stejném rozsahu pro každý ze sérotypů společných pro obě vakcíny, s výjimkou sérotypů 6B (64,1 % pro Synflorix a 30,7 % pro 7-valentní Prevenar) a 18C (87,1 % pro Synflorix a 97,6 % pro 7-valentní Prevenar). GMCs protilátky byly podobné v obou skupinách, s výjimkou některých sérotypů, pro které odpovědi byly vyšší (6B) nebo nižší (4,9V a 18C) ve skupině očkované vakcínou Synflorix. Podobně i procento subjektů dosahujících titrů OPA ≥ 8 a GMTs OPA dva měsíce po 2. dávce byly ve stejném rozsahu pro každý ze sérotypů společných pro obě vakcíny, s výjimkou sérotypů 6B a 19F, u kterých byly odpovědi vyšší u skupiny očkované vakcínou Synflorix.

Ve druhé studii byla imunogenita srovnávána po dvou nebo třech dávkách vakcíny Synflorix. I když nebyl významný rozdíl mezi oběma skupinami v procentech subjektů s hladinou protilátek $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ (ELISA), procento subjektů pro sérotypy 6B a 23F bylo nižší, než pro jiné sérotypy (viz tabulka 2 a 3). U subjektů očkováných dvoudávkovým základním schématem procento subjektů dosahujících titrů OPA ≥ 8 bylo nižší ve srovnání se subjekty očkovány třídávkovým základním schématem u sérotypů 6B, 18C a 23F (74,4%; 82,8%; 86,3% pro dvoudávkové schéma a 88,9%; 96,2 %; 97,7% pro třídávkové schéma). Celkově bylo přetrvávání imunitní odpovědi až do podání posilovací dávky v 11-ti měsících věku nižší u skupiny subjektů očkováných dvoudávkovým základním schématem. U obou schémat očkování byla pozorována odpověď na posilovací dávku svědčící o imunologickém primingu pro každý serotyp (tabulka 2 a tabulka 3). Po posilovací dávce, bylo pozorováno nižší procento subjektů s titry OPA ≥ 8 pro dvoudávkové schéma u sérotypů 5 (87,2% versus 97,5% pro třídávkové schéma) a 6B (81,1 % versus 90,3 %), všechny odpovědi byly srovnatelné.

Tabulka 2: Procento subjektů očkováných dvoudávkovým základním schématem s hladinou protilátek $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ jeden měsíc po základním očkování a jeden měsíc po posilovací dávce

| Protilátky | $\geq 0,2\mu\text{g/mL}$ (ELISA) | | | | | |
|------------|----------------------------------|--------|------|---------------------|--------|------|
| | Po základní dávce | | | Po posilovací dávce | | |
| | % | 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 |
|----------|------|------|------|------|------|------|

Tabulka 3: Procento subjektů očkových třídávkovým základním schématem s hladinou protilátek $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ jeden měsíc po základním očkování a jeden měsíc po posilovací dávce

| Protilátky | $\geq 0.2\mu\text{g/mL}$ (ELISA) | | | | | |
|------------|----------------------------------|--------|------|---------------------|--------|------|
| | Po základní dávce | | | Po posilovací dávce | | |
| | % | 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 |

V pokračování druhé studie bylo u subjektů s dvoudávkovým základním schématem následovaném posilovací dávkou ve 36-46 měsících věku demonstrováno přetrvávání protilátek, alespoň 83,7 % očkových subjektů, kteří zůstávali séropozitivní pro vakcinační sérotypy. U subjektů, kteří obdrželi třídávkové základní schéma následované posilovací dávkou, alespoň 96 % subjektů zůstávalo séropozitivními pro vakcinační sérotypy. Samostatná dávka vakcíny Synflorix podaná během 4. roku života jako provokační dávka vyvolala při měření za 7 – 10 dnů po aplikaci u subjektů po dvoudávkovém základním očkovacím schématu a u subjektů po třídávkovém základním očkovacím schématu podobnou hladinu ELISA GMCs protilátek. Tyto hladiny protilátek byly vyšší, než hladiny pozorované u subjektů neočkovaných základním schématem. Míra nárůstu ELISA GMCs a OPA GMTs protilátek před a po očkování byla u dvoudávkového schématu podobná jako u třídávkového schématu. Tyto výsledky ukazují na imunologickou paměť u subjektů se základním očkováním u všech vakcinačních sérotypů.

Klinické důsledky nižší imunitní odpovědi po základním očkování a posilovací dávce pozorované u dvoudávkového základního očkovacího schématu nejsou známé.

Dříve neočkovaní starší kojenci a děti

Očkování dětí ve věku 7 – 11 měsíců a dětí ve věku 12 – 23 měsíců hodnotila jedna studie. Ve skupině dětí ve věku 7 – 11 měsíců byly děti očkovány 2-ma dávkami základního schématu s následnou posilovací dávkou ve druhém roce života. Imunitní odpověď po posilovací dávce Synflorixu byla v této věkové skupině obecně shodná s imunitní odpovědí pozorovanou po posilovací dávce u kojenců očkových 3-mi dávkami základního očkování do 6. měsíce věku.

Imunitní odpověď vyvolaná očkováním dvěma dávkami Synflorixu u dětí ve věku 12-23 měsíců byla srovnatelná s odpovědí vyvolanou očkováním třemi dávkami u kojenců s výjimkou odpovědi na 18C a 19F, pro které byla odpověď u dětí ve věku 12-23 měsíců vyšší. Potřeba posilovací dávky po dvou dávkách nebyla u dětí ve věku 12-23 měsíců stanovena.

Po očkování základním schématem následovaným posilovací dávkou u kojenců nebo po očkování dvoudávkovým základním schématem u batolat nebylo vyšetřováno dlouhodobé přetrvávání protilátek.

V klinické studii bylo prokázáno, že Synflorix může být bezpečně podán ve druhém roce života jako posilovací dávka dětem očkováným třemi dávkami základního očkování 7-valentního Prevenaru. Tato studie ukázala, že imunitní odpověď na 7 serotypů obsažených v obou vakcínách byla po posilovací dávce srovnatelná s odpovědí vyvolanou po posilovací dávce 7-valentního Prevenaru. Nicméně děti ,

kteře byly v základním schématu očkovány 7-valentním Prevenarem, nebyly v základním schématu očkovány proti dalším serotypům obsaženým v Synflorixu (1, 5 a 7F). Proto u dětí této věkové skupiny očkováných jednou dávkou Synflorixu nelze předvídat úroveň a délku trvání ochrany proti invazivním pneumokokovým onemocněním a otitis media způsobeným těmito třemi serotypy.

4. Údaje týkající se imunogenity u předčasně narozených (nedonošených) dětí

Imunogenita vakcíny Synflorix u velmi nedonošených dětí (27.-30. týden gestace) (N=42), nedonošených dětí (31.-36. týden gestace) (N=82) a plně donošených dětí (> 36. týden gestace) (N=132) byly hodnoceny po třídávkovém základním očkovacím schématu ve věku 2, 4 a 6 měsíců. Imunogenita po čtvrté dávce (posilovací dávce) ve věku 15 až 18 měsíců byla hodnocena u 44 velmi nedonošených dětí, 69 nedonošených dětí a 127 plně donošených dětí.

Jeden měsíc po základním očkování (tj. po třetí dávce), alespoň 92,7 % subjektů dosáhlo koncentrace protilátek ELISA $\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$, a alespoň 81,7 % dosáhlo titrů OPA ≥ 8 u všech vakcinačních serotypů, s výjimkou sérotypu 1 (alespoň 58,8, % s titrem OPA ≥ 8). Podobné GMCs a OPA GMTs protilátky byly pozorovány u všech dětí s výjimkou snížených protilátek GMCs sérotypů 4,5 a 9V u velmi nedonošených dětí a sérotypu 9V u nedonošených dětí a snížených protilátek OPA GMTs u sérotypu 5 u velmi nedonošených dětí. Klinická významnost těchto rozdílů není známa.

Jeden měsíc po posilovací dávce se zvýšila hladina protilátek ELISA GMCs a OPA GMTs u všech serotypů, toto svědčí pro imunologickou paměť. Podobně byly protilátky GMCs a OPA GMTs pozorovány u všech dětí s výjimkou nižších protilátek OPA GMT u sérotypu 5 u velmi nedonošených dětí. Celkově alespoň 97,6 % subjektů dosáhlo koncentrace protilátek ELISA $\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$ a alespoň 91,9 % dosáhlo titrů OPA ≥ 8 u všech vakcinačních serotypů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Hodnocení farmakokinetických vlastností není u vakcín dostupné.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Konvenční farmakologické studie bezpečnosti, studie toxicity po jednorázovém a opakovaném podávání provedené s 11-valentní vakcínou odpovídající svým složením Synflorixu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Voda na injekci

Adsorbent viz bod 2.

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

0,5ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo typu I) s pístovou zátkou (butylpryž) s jehlami nebo bez jehel. Balení obsahuje 1, 10 nebo 50 předplněných injekčních stříkaček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Při uchovávání lze v předplněné injekční stříkačce pozorovat jemný bílý sediment a čirý bezbarvý supernatant; není to však známkou znehodnocení vakcíny.

Před aplikací musí být obsah předplněné injekční stříkačky před a po protřepání vizuálně zkontrolován na přítomnost cizorodých částic a/nebo na změnu vzhledu. Jestliže svým vzhledem nevyhovuje, je třeba ji vyřadit.

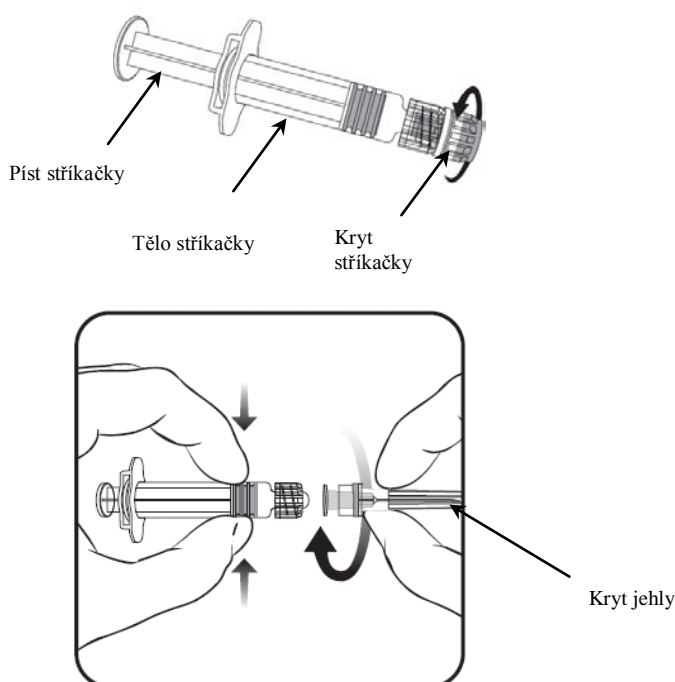
Vakcínu je třeba aplikovat po dosažení pokojové teploty.

Obsah předplněné injekční stříkačky musí být před aplikací dobře protřepán.

Pokyny k podávání vakcíny předplněnou injekční stříkačkou

1. V jedné ruce držte **tělo** stříkačky (aniž byste ji drželi za píst) a kryt stříkačky odšroubujte otáčením proti směru hodinových ručiček.
2. Jehlu ke stříkačce připevníte tak, že budete jehlou nasazenou na stříkačku otáčet po směru hodinových ručiček, dokud se nezamkne.

3. Pak odstraňte ochranný kryt jehly, což může jít někdy poněkud ztuhla.



Všechnen nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30/03/2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Synflorix injekční suspenze
Pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (adsorbovaná)

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 dávka (0,5ml) obsahuje :

| | |
|--|--------------|
| Pneumococcale polysaccharidum serotypus 1 ^{1,2} | 1 mikrogram |
| Pneumococcale polysaccharidum serotypus 4 ^{1,2} | 3 mikrogramy |
| Pneumococcale polysaccharidum serotypus 5 ^{1,2} | 1 mikrogram |
| Pneumococcale polysaccharidum serotypus 6B ^{1,2} | 1 mikrogram |
| Pneumococcale polysaccharidum serotypus 7F ^{1,2} | 1 mikrogram |
| Pneumococcale polysaccharidum serotypus 9V ^{1,2} | 1 mikrogram |
| Pneumococcale polysaccharidum serotypus 14 ^{1,2} | 1 mikrogram |
| Pneumococcale polysaccharidum serotypus 18C ^{1,3} | 3 mikrogramy |
| Pneumococcale polysaccharidum serotypus 19F ^{1,4} | 3 mikrogramy |
| Pneumococcale polysaccharidum serotypus 23F ^{1,2} | 1 mikrogram |

¹ adsorbováno na fosforečnan hlinitý 0,5 miligramů Al³⁺

² konjugovaná na protein D (odvozený z kmenů netypovatelného *Haemophilus influenzae*) jako proteinový nosič 9-16 mikrogramů

³ konjugovaná na tetanický toxoid jako proteinový nosič 5-10 mikrogramů

⁴ konjugovaná na difterický toxoid jako proteinový nosič 3-6 mikrogramů

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze v předplněné stříkačce (injekce).
Vakcína je zakalená bílá suspenze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Aktivní imunizace proti invazivním onemocněním a akutní otitis media způsobeným *Streptococcus pneumoniae* u kojenců a dětí ve věku od 6 týdnů do 2 let. Informace o ochraně proti specifickým pneumokokovým serotypům viz bod 4.4 a 5.1.

Použití Synflorixu musí vycházet z oficiálních doporučení, která zohledňují dopad invazivních onemocnění u různých věkových skupin, stejně jako variabilitu epidemiologie serotypů v různých zeměpisných oblastech.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Očkovací schéma Synflorixu musí být v souladu s oficiálními doporučeními.

Kojenci od 6 týdnů do 6 měsíců věku

Základní očkování třemi dávkami

Doporučené očkovací schéma k zajištění optimální ochrany tvoří čtyři dávky, každá po 0,5 ml. Základní očkovací schéma u kojenců spočívá v podání třídávek, s první dávkou podanou obvykle ve věku 2 měsíců a s intervalem nejméně 1 měsíc mezi jednotlivými dávkami. První dávka může být podána již ve věku šesti týdnů. Posilovací dávku se doporučuje podat nejméně 6 měsíců po podání poslední dávky základního očkování. Upřednostňuje se podání mezi 12. až 15. měsícem věku dítěte (viz body 4.4 a 5.1).

Základní očkování dvěma dávkami

Alternativně, je-li vakcína Synflorix podávána jako část rutinního očkovacího kalendáře, může být podána ve schématu tvořeném třemi dávkami, každá po 0,5 ml. První dávka může být podána od věku 2 měsíců, druhá dávka o 2 měsíce později. Posilovací dávku se doporučuje podat s odstupem alespoň 6 měsíců od poslední dávky základního očkování (viz bod 5.1).

Děti narozené mezi 27. – 36. týdnem těhotenství

U nedonošených dětí narozených alespoň ve 27. týdnu těhotenství, doporučené očkovací schéma tvoří čtyři dávky, každá po 0,5 ml. Základní očkovací schéma u kojenců tvoří tři dávky, kde první dávka je podána ve věku 2 měsíců, v odstupu alespoň 1 měsíce mezi oběma dávkami. Posilovací dávka se doporučuje podat s odstupem alespoň 6 měsíců od první dávky základního očkování (viz body 4.4 a 5.1).

Dříve neočkovaní starší kojenci a děti

- kojenci ve věku 7-11 měsíců: Očkovací schéma spočívá v podání dvou 0,5 ml dávek s intervalem nejméně 1 měsíc mezi dávkami. Třetí dávku se doporučuje podat v druhém roce života s intervalem mezi dávkami nejméně 2 měsíce.
- děti ve věku 12-23 měsíců: Očkovací schéma spočívá v podání dvou 0,5 ml dávek s intervalem nejméně 2 měsíce mezi dávkami. Potřeba posilovací dávky po tomto očkovacím schématu nebyla stanovena (viz bod 4.4).

Doporučuje se, aby jedinci, kterým je podána první dávka přípravku Synflorix, dokončili celé očkovací schéma přípravkem Synflorix.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost vakcíny Synflorix u dětí starších 24 měsíců nebyla stanovena.

Způsob podání

Vakcína se má podávat formou intramuskulární injekce. Přednostním místem podání je anterolaterální část stehna u kojenců, nebo deltový sval horní části paže u malých dětí.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na účinné látky nebo na kteroukoli pomocnou látku a nebo na kterýkoli proteinový nosič tohoto přípravku.

Podobně jako u jiných vakcín i aplikace vakcíny Synflorix musí být odložena u osob trpících závažným akutním horečnatým onemocněním. Přítomnost mírné infekce, jako je nachlazení, by ale neměla být příčinou oddálení očkování.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Stejně jako u všech vakcín podávaných injekčně musí být i po aplikaci této vakcíny pro případ vzácně se vyskytující anafylaktické reakce okamžitě k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled.

Možné riziko apnoe a nutnost monitorování dýchání po dobu 48 – 72 hodin by se měly zvážit při podávání základního očkovacího schématu těžce nedonošeným dětem (narozené \leq 28. týdnu těhotenství) a to zvláště těm, které mají v předchozí anamnéze respirační nezralost. Protože prospěch očkování je u této skupiny dětí vysoký, neměla by se vakcinace odmítat ani oddalovat.

Synflorix nesmí být v žádném případě aplikován intravaskulárně nebo intradermálně. Údaje o subkutánním podání vakcíny Synflorixu nejsou k dispozici.

Stejně jako jiné vakcíny aplikované intramuskulárně, musí být i Synflorix podáván opatrně osobám s trombocytopenií nebo s jakoukoli poruchou koagulace, protože po intramuskulárním podání může u těchto osob dojít ke krvácení.

Je třeba se též řídit oficiálními doporučeními k očkování proti difterii, tetanu a *Haemophilus influenzae* typu b.

Ochrana proti pneumokokovým serotypům, které nejsou ve vakcíně obsaženy, nebo proti netypovatelnému *Haemophilus influenzae* nebyla dostatečně prokázána. Synflorix neposkytuje ochranu proti jiným mikroorganismům.

Stejně jako jiné vakcíny, Synflorix nemusí chránit všechny očkované jedince proti invazivnímu pneumokokovému onemocnění nebo otitis media způsobenými serotypy obsaženými v této vakcíně. Předpokládá se, že ochrana proti otitis media způsobené pneumokokovým i serotypy obsaženými v této vakcíně by mohla být podstatně nižší než ochrana proti invazivním onemocněním. Navíc se předpokládá, že celková ochrana proti otitis media by mohla být omezena tím, že mezi původce otitis media patří kromě serotypů *Streptococcus pneumoniae* obsažených ve vakcíně i další mikroorganismy (viz bod 5.1).

V klinických studiích vyvolával Synflorix imunitní odpověď na všech deset serotypů obsažených v této vakcíně, ale velikost odpovědi se mezi jednotlivými serotypy lišila. Funkční imunitní odpověď na serotyp 1 a 5 byla nižší než odpověď na všechny další serotypy vakcíny. Není známo, zda má tato nižší funkční imunitní odpověď na serotypy 1 a 5 za následek nižší ochranný účinek proti invazivnímu onemocnění nebo otitis media způsobeným těmito serotypy (viz bod 5.1).

Synflorix je určen pro děti od 6 týdnů do 2 let věku. Děti by měly dostat vakcínu Synflorix podle očkovacího schématu odpovídajícímu věku dítěte v době zahájení očkování (viz bod 4.2). [Data o bezpečnosti a imunogenitě nejsou u dětí nad 2 roky věku zatím k dispozici.

U dětí s nedostatečnou imunitní odpovědí, ať už díky imunosupresivní terapii, genetické poruše, infekci HIV nebo z jiných příčin, může být protilátková odpověď na očkování snižena.

Údaje o bezpečnosti a imunogenitě u dětí, u nichž je zvýšené riziko pneumokokových infekcí (např. se srpkovitou anemií, vrozenou a získanou poruchou funkce sleziny, infekcí HIV, maligním onemocněním, nefrotickým syndromem), nejsou zatím k dispozici pro Synflorix. Očkování vysoce rizikových skupin mělo by být zváženo na základě individuálního přístupu (viz bod 4.2).

Imunitní odpověď vyvolaná podáním dvou dávek Synflorixu u dětí ve věku 12-23 měsíců je srovnatelná s odpovědí vyvolanou podáním tří dávek u kojenců (viz bod 5.1). Imunitní odpověď na posilovací dávku po podání dvou dávek dětem ve věku 12-23 měsíců nebyla hodnocena, ale posilovací dávka může být k zajištění optimální individuální ochrany potřeba.

Nicméně dvoudávkové schéma u dětí ve věku 12-23 měsíců, u nichž je vysoké riziko pneumokokových onemocnění (jako jsou děti se srpkovitou anemií, asplenií, infekcí HIV, chronickým onemocněním nebo imunokompromitované děti) může být nedostatečné a nemusí poskytnout optimální ochranu. U těchto dětí by měla být ve věku 2 let a více v souladu s doporučeními podána 23-valentní pneumokoková polysacharidová vakcína. Interval mezi pneumokokovou konjugovanou vakcínou (Synflorix) a 23-valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou by měl být nejméně 8 týdnů. Nejsou dostupné žádné údaje o tom, zda může mít podání pneumokokové

polysacharidové vakcíny dětem, očkovaným v základním schématu vakcínou Synflorix, za následek sníženou odpověď na další dávky pneumokokové polysacharidové vakcíny nebo pneumokokové konjugované vakcíny.

Profylaktické podání antipyretik před nebo bezprostředně po aplikaci vakcíny může snížit incidenci a intenzitu horečnatých reakcí po očkování. Nicméně údaje nasvědčují tomu, že by profylaktické použití paracetamolu mohlo snižovat imunitní odpověď na Synflorix. Klinický význam tohoto pozorování, stejně jako vliv jiných antipyretik než paracetamolu na imunitní odpověď na Synflorix, není znám.

Profylaktické podání antipyretik se doporučuje:

- u všech dětí, kterým je Synflorix podán současně s vakcínami s celobuněčnou pertusovou složkou vzhledem k vyšší frekvenci febrilních křečí (viz bod 4.8)
- u dětí s křečemi nebo s anamnézou febrilních křečí.

Antipyretická léčba by měla být zahájena v souladu s místními terapeutickými doporučeními.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Použití s dalšími vakcínami

Synflorix může být podán současně s některou z následujících monovalentních nebo kombinovaných vakcín [včetně DTPa-HBV-IPV/Hib a DTPw-HBV/Hib]: vakcínou proti difterii-tetanu-pertusi s acelulární pertusovou složkou (DTPa), vakcínou proti hepatitidě B (HBV), inaktivovanou vakcínou proti dětské obrně (IPV), vakcínou proti *Haemophilus influenzae* typu b (Hib), vakcínou proti difterii-tetanu-pertusi s celobuněčnou pertusovou složkou (DTPw), vakcínou proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám (MMR), vakcínou proti planým neštovicím (V), konjugovanou vakcínou proti meningokokům serotypu C (CRM₁₉₇ a TT konjugáty), perorální vakcínou proti dětské obrně (OPV) a perorální vakcínou proti rotavirům.

Injekce jednotlivých vakcín musí být aplikovány do různých míst.

Klinické studie prokázaly, že imunitní odpovědi a bezpečnostní profily těchto současně podávaných vakcín zůstaly nezměněny, s výjimkou odpovědi na inaktivovaný poliovirus typu 2, u kterého byly ve studiích pozorovány proměnlivé výsledky (séroprotektce v rozmezí 78% až 100%). Klinický význam tohoto nálezu není znám. U konjugované vakcíny proti meningokokům nebyly ve vztahu k proteinovému nosiči (CRM₁₉₇ a TT konjugát) pozorovány žádné negativní interference. Byla pozorována zvýšená protilátková odpověď na Hib-TT konjugát, difterický a tetanický toxoid.

Použití se systémově podávanými imunosupresivními léčivými přípravky

Podobně jako u jiných vakcín lze očekávat, že u pacientů podstupujících imunosupresivní terapii nemusí být po očkování dosaženo odpovídající imunitní odpovědi.

Použití s profylaktickým podáním antipyretik

Viz bod 4.4.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Synflorix není určen k očkování dospělých. Údaje o jeho použití u lidí během těhotenství a laktace, ani odpovídající údaje z reprodukčních studií prováděných na zvířatech nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích bylo 4 595 zdravým dětem a 137 nedonošeným dětem aplikováno v rámci základního očkování 12 879 dávek vakcíny Synflorix. V druhém roce života bylo posilovací dávkou vakcíny Synflorix očkováno 3 870 dětí a 116 nedonošených dětí. Ve všech studiích byl Synflorix podáván současně s doporučenými dětskými vakcínami.

Nejčastější nežádoucí účinky pozorované po základním očkování byly: zarudnutí v místě vpichu a podrážděnost, které se vyskytly v 38,3%, respektive v 52,3% všech podaných dávek. Po podání posilovací dávky se tyto nežádoucí účinky vyskytly v 52,6%, respektive v 55,4%. Většina těchto reakcí netrvala dlouho a byla mírného až středního stupně.

Po dalších dávkách základního očkovacího schématu nebylo pozorováno zvýšení incidence ani zvýšení závažnosti nežádoucích účinků.

Po podání posilovací dávky Synflorixu byla pozorována vyšší reaktogenita než po dávkách základního očkování.

Reaktogenita byla vyšší u dětí, kterým byla současně podána vakcína s celobuněčnou pertusovou složkou. V klinické studii děti obdržely buď vakcínu Synflorix (N=603) nebo 7-valentní vakcínu Prevenar (N=203) současně s DTPw vakcínou. Po podání základního očkování byla hlášena horečka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ a $> 39^{\circ}\text{C}$ u 86,1% a 14,7% dětí, které obdržely Synflorix, a u 82,9% a 11,6% u dětí očkovaných 7-valentním Prevenarem.

Ve srovnávacích klinických studiích byla incidence výskyt místních a celkových nežádoucích účinků hlášených do čtyř dnů po očkování po každé podané dávce, ve stejném rozmezí jako po očkování 7-valentním Prevenarem.

Nežádoucí účinky (po základním očkování nebo po posilovací dávce) považované přinejmenším za možná související s vakcinací jsou utříděny podle četnosti.

Četnost nežádoucích účinků je definována následujícím způsobem:

| | |
|--------------|--------------------------------------|
| Velmi časté: | ($\geq 1/10$) |
| Časté: | ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) |
| Méně časté: | ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) |
| Vzácné: | ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) |

Poruchy nervového systému:

Velmi časté: ospalost

Vzácné: křeče (febrilní nebo nefebrilní)

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Méně časté: apnoe u těžce nedonošených dětí (narozených ≤ 28 . týdnu těhotenství)
(viz bod 4.4)

Gastrointestinální poruchy:

Méně časté: průjem, zvracení

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Vzácné: vyrážka, kopřivka

Poruchy metabolismu a výživy

Velmi časté: nechutenství

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Velmi časté: bolest, zarudnutí, otok v místě vpichu, horečka ($\geq 38^{\circ}\text{C}$ rektálně)

Časté: indurace v místě vpichu, horečka ($> 39^{\circ}\text{C}$ rektálně)

Méně časté: podlitina, krvácení a malý otok v místě vpichu, horečka ($> 40^{\circ}\text{C}$ rektálně)*

Poruchy imunitního systému:

Vzácné: alergické reakce (jako alergická dermatitida, atopická dermatitida, ekzém)

Psychiatrické poruchy

Velmi časté: podrážděnost

Časté: neobvyklý pláč

* hlášeno po podání posilovací dávky

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: vakcíny proti pneumokokům, ATC kód: J07AL52

Epidemiologická data

10 pneumokokových serotypů obsažených v této vakcíně představuje hlavní serotypy původce onemocnění a pokrývá tak přibližně 56% až 90% invazivních pneumokokových onemocnění (IPD) u dětí do 5 let věku v Evropě. Serotypy 1, 5 a 7F v této věkové skupině způsobují 3,3% až 24,1% IPD v závislosti na lokalitě a sledovaném časovém období.

Akutní otitis media (AOM) je běžné dětské onemocnění různé etiologie. Bakterie mohou způsobit 60-70% klinických případů AOM. *Streptococcus pneumoniae* a netypovatelný *Haemophilus influenzae* (NTHi) jsou nejčastějšími původci bakteriální AOM na celém světě.

1. Invazivní pneumokokové onemocnění (zahrnující sepsi, bakterémii, meningitidu a pneumonii s bakterémií)

Protektivní účinnost Synflorixu proti IPD nebyla studována. Podle doporučení WHO je hodnocení potenciální účinnosti proti IPD založeno na srovnání imunitních odpovědí na sedm serotypů společných pro Synflorix a jinou pneumokokovou konjugovanou vakcínou s již prokázanou protektivní účinností (např. 7-valentní Prevenar). Imunitní odpověď na další tři serotypy obsažené v Synflorixu byla také měřena.

V přímé (head-to-head) srovnávací studii se 7-valentním Prevenarem byla pomocí metody ELISA prokázána non-inferiorita imunitní odpovědi na Synflorix pro všechny serotypy (horní limit 96,5% intervalu spolehlivosti (CI) u rozdílu mezi skupinami >10%), vyjma 6B a 23F (Tabulka 1). Pro serotypy 6B a 23F dosáhlo prahové hladiny protilátek (t.j. 0,20 µg/ml) jeden měsíc po třetí dávce Synflorixu 65,9% , respektive 81,4% kojenců očkovanych ve 2, 3 a 4 měsíci oproti 79,0% , respektive 94,1% po třech dávkách 7-valentního Prevenaru. Klinický význam těchto rozdílů není znám.

Procento očkovanych, kteří dosáhli prahových hladin protilátek pro další tři serotypy obsažené v Synflorixu (1, 5 a 7F) bylo 97,3%, respektive 99,0% a 99,5% a bylo srovnatelné s odpovědí u 7-valentního Prevenaru na všech 7 serotypů obsažených v obou vakcínách (95,8%).

Tabulka 1: Srovnávací analýza mezi Prevenarem a Synflorixem v procentu subjektů s koncentrací protilátek $\geq 0.20 \mu\text{g/ml}$ jeden měsíc po 3. dávce

| Protilátky | SYNFLORIX | | PREVENAR | | Rozdíl v $\% \geq 0.20 \mu\text{g/ml}$ (PREVENAR minus SYNFLORIX) | |
|------------|-----------|---|----------|---|---|---------|
| | N | % | N | % | % | 96.5%CI |

| | | | | | | | |
|-----------------|------|------|-----|------|-------|-------|-------|
| <i>Anti-4</i> | 1106 | 97,1 | 373 | 100 | 2,89 | 1,71 | 4,16 |
| <i>Anti-6B</i> | 1100 | 65,9 | 372 | 79,0 | 13,12 | 7,53 | 18,28 |
| <i>Anti-9V</i> | 1103 | 98,1 | 374 | 99,5 | 1,37 | -0,28 | 2,56 |
| <i>Anti-14</i> | 1100 | 99,5 | 374 | 99,5 | -0,08 | -1,66 | 0,71 |
| <i>Anti-18C</i> | 1102 | 96,0 | 374 | 98,9 | 2,92 | 0,88 | 4,57 |
| <i>Anti-19F</i> | 1104 | 95,4 | 375 | 99,2 | 3,83 | 1,87 | 5,50 |
| <i>Anti-23F</i> | 1102 | 81,4 | 374 | 94,1 | 12,72 | 8,89 | 16,13 |

Geometrický průměr koncentrací protilátek (GMCs) proti sedmi společným serotypům, vyvolaných po základním očkování Synflorixem, byl nižší než po očkování 7-valentním Prevenarem. GMCs před posilovací dávkou (8 až 12 měsíců po poslední dávce základního očkování) byly obecně pro obě vakcíny podobné. Po posilovací dávce byly GMCs vyvolané Synflorixem nižší pro většinu serotypů společných se 7-valentním Prevenarem.

Ve stejné studii bylo prokázáno, že Synflorix indukuje tvorbu funkčních protilátek proti všem sedmi serotypům vakcíny. Titru OPA ≥ 8 pro každý ze serotypů společných pro obě vakcíny dosáhlo jeden měsíc po podání třetí dávky 87,7% až 100% jedinců očkovaných Synflorixem a 92,1% až 100% očkovaných Prevenarem. Rozdíl mezi oběma vakcínami v procentu subjektů s titry OPA ≥ 8 byl $< 5\%$ pro všechny společné serotypy, včetně 6B a 23F. Geometrické průměry titerů protilátek OPA (GMTs) po základním očkování a po posilovací dávce vyvolaných Synflorixem byly pro sedm společných serotypů nižší než u 7-valentního Prevenaru, s výjimkou serotypu 19F.

Procento očkovaných Synflorixem, kteří dosáhli titer OPA ≥ 8 pro serotypy 1, 5 a 7F bylo 65,7%, 90,9% a 99,6% po základním očkování a 91,0%, 96,3% a 100% po posilovací dávce. Odpověď OPA pro serotypy 1 a 5 byla svou velikostí nižší než velikost odpovědi na ostatní serotypy. Význam těchto nálezů vzhledem k protektivní účinnosti není znám. Odpověď na serotyp 7F byla ve stejném rozmezí jako odpověď na sedm serotypů společných pro obě vakcíny.

Podání čtvrté (posilovací) dávky ve druhém roce života indukovalo anamnestickou protilátkovou odpověď měřenou metodou ELISA a OPA pro 10 serotypů obsažených ve vakcíně, a tak potvrzuje indukci imunitní paměti po třech dávkách základního očkování.

2. Akutní otitis media (AOM)

Ve velké randomizované dvojité zaslepené studii Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial (POET) provedené v České republice a na Slovensku byla 4 968 kojencům v očkovacím schématu 3, 4, 5 a 12-15 měsíců podávána 11-valentní kandidátní vakcína (11Pn-PD) která obsahovala 10 serotypů obsažených v Synflorixu (a navíc obsahující serotyp 3, u něhož nebyla účinnost prokázána) nebo kontrolní vakcína (vakcína proti hepatitidě A).

Účinnost 11Pn-PD vakcíny proti výskytu první epizody AOM vyvolané serotypem obsaženým ve vakcíně byla 52,6% (95% CI: 35,0;65,5). Serotypově specifická účinnost proti první epizodě AOM byla prokázána pro serotyp 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) a 23F (70,8%, 95% CI: 20,8;89,2). Pro další serotypy vakcíny byl počet případů AOM tak nízký, že nebylo možné učinit závěry týkající se účinnosti. Účinnost vakcíny proti jakékoli epizodě AOM způsobené jakýmkoli serotypem pneumokoka byla 51,5% (95% CI: 36,8;62,9). V této studii nebylo pozorováno žádné zvýšení výskytu AOM způsobené jiným bakteriálním patogenem nebo serotypem pneumokoka, který není obsažen v Synflorixu. Odhadovaná účinnost vakcíny proti jakékoli klinické epizodě otitis media bez ohledu na etiologii byla 33,6% (95% CI: 20,8; 44,3).

Na základě imunologických překlenovacích studií funkčních odpovědí (OPA) mezi vakcínou Synflorix a 11-valentní kandidátní vakcínou použitou ve studii POET se předpokládá, že Synflorix poskytne obdobnou protektivní účinnost proti pneumokokovým AOM.

3. Další data týkající se imunogenity

Kojenci ve věku od 6 týdnů do 6 měsíců

Třídávkové základní očkovací schéma

V celkem osmi studiích prováděných v různých zemích Evropy, v Chile a na Filipínách byla hodnocena imunogenita Synflorixu po třídávkovém základním očkování (N= 3 089) podle různých očkovacích schémat (6-10-14 týdnů, 2-3-4, 3-4-5 nebo 2-4-6 měsíců věku). Čtvrtá (posilovací) dávka byla podána v šesti klinických studiích 1 976 jedincům. Obecně vzato byly odpovědi na různá schémata očkování hodnoceny jako srovnatelné, i když o něco vyšší imunitní odpovědi byly pozorovány u schématu 2-4-6 měsíců.

Dvoudávkové základní očkovací schéma

Imunogenita vakcíny Synflorix po dvoudávkovém základním očkovacím schématu byla u dětí mladších 6 měsíců hodnocena ve dvou klinických studiích.

V první studii, v post-hoc analýze, byla dva měsíce po druhé dávce srovnávána imunogenita vakcíny Synflorix se 7-valentní vakcínou Prevenar a procenta subjektů s hladinou protilátek ELISA $\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$ byly ve stejném rozsahu pro každý ze sérotypů společných pro obě vakcíny, s výjimkou sérotypů 6B (64,1 % pro Synflorix a 30,7 % pro 7-valentní Prevenar) a 18C (87,1 % pro Synflorix a 97,6 % pro 7-valentní Prevenar). GMCs protilátky byly podobné v obou skupinách, s výjimkou některých sérotypů, pro které odpovědi byly vyšší (6B) nebo nižší (4,9V a 18C) ve skupině očkované vakcínou Synflorix. Podobně i procento subjektů dosahujících titrů OPA ≥ 8 a GMTs OPA dva měsíce po 2. dávce byly ve stejném rozsahu pro každý ze sérotypů společných pro obě vakcíny, s výjimkou sérotypů 6B a 19F, u kterých byly odpovědi vyšší u skupiny očkované vakcínou Synflorix.

Ve druhé studii byla imunogenita srovnávána po dvou nebo třech dávkách vakcíny Synflorix. I když nebyl významný rozdíl mezi oběma skupinami v procentech subjektů s hladinou protilátek $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ (ELISA), procento subjektů pro sérotypy 6B a 23F bylo nižší, než pro jiné sérotypy (viz tabulka 2 a 3). U subjektů očkovanych dvoudávkovým základním schématem procento subjektů dosahující titrů OPA ≥ 8 bylo nižší ve srovnání se subjekty očkovanými třídávkovým základním schématem u sérotypů 6B, 18C a 23F (74,4%; 82,8%; 86,3% pro dvoudávkové schéma a 88,9%; 96,2 %; 97,7% pro třídávkové schéma). Celkově bylo přetrvávání imunitní odpovědi až do podání posilovací dávky v 11-ti měsících věku nižší u skupiny subjektů očkovanych dvoudávkovým základním schématem. U obou schémat očkování byla pozorována odpověď na posilovací dávku svědčící o imunologickém primingu pro každý sérotyp (tabulka 2 a tabulka 3). Po posilovací dávce, bylo pozorováno nižší procento subjektů s titry OPA ≥ 8 pro dvoudávkové schéma u sérotypů 5 (87,2% versus 97,5% pro třídávkové schéma) a 6B (81,1 % versus 90,3 %), všechny odpovědi byly srovnatelné.

Tabulka 2: Procento subjektů očkovanych dvoudávkovým základním schématem s hladinou protilátek $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ jeden měsíc po základním očkování a jeden měsíc po posilovací dávce

| Protilátka | $\geq 0,2\mu\text{g/mL}$ (ELISA) | | | | | |
|------------|----------------------------------|--------|------|---------------------|--------|------|
| | Po základní dávce | | | Po posilovací dávce | | |
| | % | 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 |

Tabulka 3: Procento subjektů očkových třídávkovým základním schématem s hladinou protilátek $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ jeden měsíc po základním očkování a jeden měsíc po posilovací dávce

| Protilátky | $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ (ELISA) | | | | | |
|------------|------------------------------------|--------|------|---------------------|--------|------|
| | Po základní dávce | | | Po posilovací dávce | | |
| | % | 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 |

V pokračování druhé studie bylo u subjektů s dvoudávkovým základním schématem následovaném posilovací dávkou ve 36-46 měsících věku demonstrováno přetrvávání protilátek, alespoň 83,7 % očkových subjektů, kteří zůstávali séropozitivní pro vakcinační sérotypy. U subjektů, kteří obdrželi třídávkové základní schéma následované posilovací dávkou, alespoň 96 % subjektů zůstávalo séropozitivními pro vakcinační sérotypy. Samostatná dávka vakcíny Synflorix podaná během 4. roku života jako provokační dávka vyvolala při měření za 7 – 10 dnů po aplikaci u subjektů po dvoudávkovém základním očkovacím schématu a u subjektů po třídávkovém základním očkovacím schématu podobnou hladinu ELISA GMCs protilátek. Tyto hladiny protilátek byly vyšší, než hladiny pozorované u subjektů neočkovaných základním schématem. Míra nárůstu ELISA GMCs a OPA GMTs protilátek před a po očkování byla u dvoudávkového schématu podobná jako u třídávkového schématu. Tyto výsledky ukazují na imunologickou paměť u subjektů se základním očkováním u všech vakcinačních sérotypů.

Klinické důsledky nižší imunitní odpovědi po základním očkování a posilovací dávce pozorované u dvoudávkového základního očkovacího schématu nejsou známy.

Dříve neočkovaní starší kojenci a děti

Očkování dětí ve věku 7 – 11 měsíců a dětí ve věku 12 – 23 měsíců hodnotila jedna studie. Ve skupině dětí ve věku 7 – 11 měsíců byly děti očkovány 2-ma dávkami základního schématu s následnou posilovací dávkou ve druhém roce života. Imunitní odpověď po posilovací dávce Synflorixu byla v této věkové skupině obecně shodná s imunitní odpovědí pozorovanou po posilovací dávce u kojenců očkových 3-mi dávkami základního očkování do 6. měsíce věku.

Imunitní odpověď vyvolaná očkováním dvěma dávkami Synflorixu u dětí ve věku 12-23 měsíců byla srovnatelná s odpovědí vyvolanou očkováním třemi dávkami u kojenců s výjimkou odpovědi na 18C a 19F, pro které byla odpověď u dětí ve věku 12-23 měsíců vyšší. Potřeba posilovací dávky po dvou dávkách nebyla u dětí ve věku 12-23 měsíců stanovena.

Po očkování základním schématem následovaným posilovací dávkou u kojenců nebo po očkování dvoudávkovým základním schématem u batolat nebylo vyšetřováno dlouhodobé přetrvávání protilátek.

V klinické studii bylo prokázáno, že Synflorix může být bezpečně podán ve druhém roce života jako posilovací dávka dětem očkováným třemi dávkami základního očkování 7-valentního Prevenaru. Tato studie ukázala, že imunitní odpověď na 7 serotypů obsažených v obou vakcínách byla po posilovací dávce srovnatelná s odpovědí vyvolanou po posilovací dávce 7-valentního Prevenaru. Nicméně děti, které byly v základním schématu očkovány 7-valentním Prevenarem, nebyly v základním schématu

očkovaný proti dalším serotypům obsaženým v Synflorixu (1, 5 a 7F). Proto u dětí této věkové skupiny očkovaných jednou dávkou Synflorixu nelze předvídat úroveň a délku trvání ochrany proti invazivním pneumokokovým onemocněním a otitis media způsobeným těmito třemi serotypy.

4. Údaje týkající se imunogenity u předčasně narozených (nedonošených) dětí

Imunogenita vakcíny Synflorix u velmi nedonošených dětí (27.-30. týden gestace) (N=42), nedonošených dětí (31.-36. týden gestace) (N=82) a plně donošených dětí (> 36. týden gestace) (N=132) byly hodnoceny po třídávkovém základním očkovacím schématu ve věku 2, 4 a 6 měsíců. Imunogenita po čtvrté dávce (posilovací dávce) ve věku 15 až 18 měsíců byla hodnocena u 44 velmi nedonošených dětí, 69 nedonošených dětí a 127 plně donošených dětí.

Jeden měsíc po základním očkování (tj. po třetí dávce), alespoň 92,7 % subjektů dosáhlo koncentrace protilátek ELISA $\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$, a alespoň 81,7 % dosáhlo titrů OPA ≥ 8 u všech vakcinačních sérotypů, s výjimkou sérotypu 1 (alespoň 58,8, % s titrem OPA ≥ 8). Podobné GMCs a OPA GMTs protilátky byly pozorovány u všech dětí s výjimkou snížených protilátek GMCs sérotypů 4,5 a 9V u velmi nedonošených dětí a sérotypu 9V u nedonošených dětí a snížených protilátek OPA GMTs u sérotypu 5 u velmi nedonošených dětí. Klinická významnost těchto rozdílů není známa.

Jeden měsíc po posilovací dávce se zvýšila hladina protilátek ELISA GMCs a OPA GMTs u všech sérotypů, toto svědčí pro imunologickou paměť. Podobně byly protilátky GMCs a OPA GMTs pozorovány u všech dětí s výjimkou nižších protilátek OPA GMT u sérotypu 5 u velmi nedonošených dětí. Celkově alespoň 97,6 % subjektů dosáhlo koncentrace protilátek ELISA $\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$ a alespoň 91,9 % dosáhlo titrů OPA ≥ 8 u všech vakcinačních sérotypů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Hodnocení farmakokinetických vlastností není u vakcín dostupné.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Konvenční farmakologické studie bezpečnosti a toxicity po jednorázovém a opakovaném podávání provedené s 11-valentní vakcínou, odpovídající svým složením Synflorixu, neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Voda na injekci

Adsorbent viz bod 2.

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

0,5ml suspenze v injekční lahvičce (sklo typu I) s pístovou zátkou (butylpryž). Balení obsahuje 1, 10 nebo 100 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Při uchovávání lze v injekční lahvičce pozorovat jemný bílý sediment a čirý bezbarvý supernatant; není to však známkou znehodnocení vakcíny.

Před aplikací musí být obsah injekční lahvičky před a po protřepání vizuálně zkontrolován na přítomnost cizorodých částic a/nebo na změnu vzhledu. Jestliže svým vzhledem nevyhovuje, je třeba ji vyřadit.

Vakcínu je třeba aplikovat po dosažení pokojové teploty.

Obsah injekční lahvičky musí být před aplikací dobře protřepán.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30/03/2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Synflorix injekční suspenze, vícedávková
Pneumokoková polysaccharidová konjugovaná vakcína (adsorbovaná)

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 dávka (0,5ml) obsahuje :

| | |
|--|--------------|
| Pneumococcale polysaccharidum serotypus 1 ^{1,2} | 1 mikrogram |
| Pneumococcale polysaccharidum serotypus 4 ^{1,2} | 3 mikrogramy |
| Pneumococcale polysaccharidum serotypus 5 ^{1,2} | 1 mikrogram |
| Pneumococcale polysaccharidum serotypus 6B ^{1,2} | 1 mikrogram |
| Pneumococcale polysaccharidum serotypus 7F ^{1,2} | 1 mikrogram |
| Pneumococcale polysaccharidum serotypus 9V ^{1,2} | 1 mikrogram |
| Pneumococcale polysaccharidum serotypus 14 ^{1,2} | 1 mikrogram |
| Pneumococcale polysaccharidum serotypus 18C ^{1,3} | 3 mikrogramy |
| Pneumococcale polysaccharidum serotypus 19F ^{1,4} | 3 mikrogramy |
| Pneumococcale polysaccharidum serotypus 23F ^{1,2} | 1 mikrogram |

| | |
|---|--------------------------------|
| ¹ adsorbováno na fosforečnan hlinitý | 0,5 miligramů Al ³⁺ |
| ² konjugovaná na protein D (odvozený z kmenů netytovatelného <i>Haemophilus influenzae</i>) jako proteinový nosič | 9-16 mikrogramů |
| ³ konjugovaná na tetanický toxoid jako proteinový nosič | 5-10 mikrogramů |
| ⁴ konjugovaná na difterický toxoid jako proteinový nosič | 3-6 mikrogramů |

Vakcína je ve vícedávkovém balení. Počet dávek v jedné lahvičce je uveden v bodě 6.5.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze v předplněné stříkačce (injekce).
Vakcína je zakalená bílá suspenze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Aktivní imunizace proti invazivním onemocněním a akutní otitis media způsobeným *Streptococcus pneumoniae* u kojenců a dětí ve věku od 6 týdnů do 2 let. Informace o ochraně proti specifickým pneumokokovým serotypům viz bod 4.4 a 5.1.

Použití Synflorixu musí vycházet z oficiálních doporučení, která zohledňují dopad invazivních onemocnění u různých věkových skupin, stejně jako variabilitu epidemiologie serotypů v různých zeměpisných oblastech.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Očkovací schéma Synflorixu musí být v souladu s oficiálními doporučeními.

Kojenci od 6 týdnů do 6 měsíců věku

Základní očkování třemi dávkami

Doporučené očkovací schéma k zajištění optimální ochrany tvoří čtyři dávky, každá po 0,5 ml. Základní očkovací schéma u kojenců spočívá v podání tří dávek, s první dávkou podanou obvykle ve věku 2 měsíců a s intervalem nejméně 1 měsíc mezi jednotlivými dávkami. První dávka může být podána již ve věku šesti týdnů. Posilovací dávku se doporučuje podat nejméně 6 měsíců po podání poslední dávky základního očkování. Upřednostňuje se podání mezi 12. až 15. měsícem věku dítěte (viz body 4.4 a 5.1).

Základní očkování dvěma dávkami

Alternativně, je-li vakcína Synflorix podávána jako část rutinního očkovacího kalendáře, může být podána ve schématu tvořeném třemi dávkami, každá po 0,5 ml. První dávka může být podána od věku 2 měsíců, druhá dávka o 2 měsíce později. Posilovací dávku se doporučuje podat s odstupem alespoň 6 měsíců od poslední dávky základního očkování (viz bod 5.1).

Děti narozené mezi 27. – 36. týdnem těhotenství

U nedonošených dětí narozených alespoň ve 27. týdnu těhotenství, doporučené očkovací schéma tvoří čtyři dávky, každá po 0,5 ml. Základní očkovací schéma u kojenců tvoří tři dávky, kde první dávka je podána ve věku 2 měsíců, v odstupu alespoň 1 měsíce mezi oběma dávkami. Posilovací dávka se doporučuje podat s odstupem alespoň 6 měsíců od první dávky základního očkování (viz body 4.4 a 5.1).

Dříve neočkovaní starší kojenci a děti

- kojenci ve věku 7-11 měsíců: Očkovací schéma spočívá v podání dvou 0,5 ml dávek s intervalem nejméně 1 měsíc mezi dávkami. Třetí dávku se doporučuje podat v druhém roce života s intervalem mezi dávkami nejméně 2 měsíce.
- děti ve věku 12-23 měsíců: Očkovací schéma spočívá v podání dvou 0,5 ml dávek s intervalem nejméně 2 měsíce mezi dávkami. Potřeba posilovací dávky po tomto očkovacím schéma nebyla stanovena (viz bod 4.4).

Doporučuje se, aby jedinci, kterým je podána první dávka přípravku Synflorix, dokončili celé očkovací schéma přípravkem Synflorix.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost vakcíny Synflorix u dětí starších 24 měsíců nebyla stanovena.

Způsob podání

Vakcína se má podávat formou intramuskulární injekce. Přednostním místem podání je anterolaterální část stehna u kojenců, nebo deltový sval horní části paže u malých dětí.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na účinné látky nebo na kteroukoli pomocnou látku a nebo na kterýkoli proteinový nosič tohoto přípravku.

Podobně jako u jiných vakcín i aplikace vakcíny Synflorix musí být odložena u osob trpících závažným akutním horečnatým onemocněním. Přítomnost mírné infekce, jako je nachlazení, by ale neměla být příčinou oddálení očkování.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Stejně jako u všech vakcín podávaných injekčně musí být i po aplikaci této vakcíny pro případ vzácně se vyskytující anafylaktické reakce okamžitě k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled.

Možné riziko apnoe a nutnost monitorování dýchání po dobu 48 – 72 hodin by se měly zvážit při podávání základního očkovacího schématu těžce nedonošeným dětem (narozené \leq 28. týdnu těhotenství) a to zvláště těm, které mají v předchozí anamnéze respirační nezralost. Protože prospěch očkování je u této skupiny dětí vysoký, neměla by se vakcinace odmítat ani oddalovat.

Synflorix nesmí být v žádném případě aplikován intravaskulárně nebo intradermálně. Údaje o subkutánním podání vakcíny Synflorixu nejsou k dispozici.

Stejně jako jiné vakcíny aplikované intramuskulárně, musí být i Synflorix podáván opatrně osobám s trombocytopenií nebo s jakoukoli poruchou koagulace, protože po intramuskulárním podání může u těchto osob dojít ke krvácení.

Je třeba se též řídit oficiálními doporučeními k očkování proti difterii, tetanu a *Haemophilus influenzae* typu b.

Ochrana proti pneumokokovým serotypům, které nejsou ve vakcíně obsaženy, nebo proti netypovatelnému *Haemophilus influenzae* nebyla dostatečně prokázána. Synflorix neposkytuje ochranu proti jiným mikroorganismům.

Stejně jako jiné vakcíny, Synflorix nemusí chránit všechny očkované jedince proti invazivnímu pneumokokovému onemocnění nebo otitis media způsobenými serotypy obsaženými v této vakcíně. Předpokládá se, že ochrana proti otitis media způsobené pneumokokovými serotypy obsaženými v této vakcíně by mohla být podstatně nižší než ochrana proti invazivním onemocněním. Navíc se předpokládá, že celková ochrana proti otitis media by mohla být omezena tím, že mezi původce otitis media patří kromě serotypů *Streptococcus pneumoniae* obsažených ve vakcíně i další mikroorganismy (viz bod 5.1).

V klinických studiích vyvolával Synflorix imunitní odpověď na všech deset serotypů obsažených v této vakcíně, ale velikost odpovědi se mezi jednotlivými serotypy lišila. Funkční imunitní odpověď na serotyp 1 a 5 byla nižší než odpověď na všechny další serotypy vakcíny. Není známo, zda má tato nižší funkční imunitní odpověď na serotypy 1 a 5 za následek nižší ochranný účinek proti invazivnímu onemocnění nebo otitis media způsobeným těmito serotypy (viz bod 5.1).

Synflorix je určen pro děti od 6 týdnů do 2 let věku. Děti by měly dostat vakcínu Synflorix podle očkovacího schématu odpovídajícímu věku dítěte v době zahájení očkování (viz bod 4.2). Údaje o bezpečnosti a imunogenitě nejsou u dětí nad 2 roky věku zatím k dispozici.

U dětí s nedostatečnou imunitní odpovědí, ať už díky imunosupresivní terapii, genetické poruše, infekci HIV nebo z jiných příčin, může být protilátková odpověď na očkování snižena.

Údaje o bezpečnosti a imunogenitě u dětí, u nichž je zvýšené riziko pneumokokových infekcí (např. se srpkovitou anemií, vrozenou a získanou poruchou funkce sleziny, infekcí HIV, maligním onemocněním, nefrotickým syndromem), nejsou zatím k dispozici pro Synflorix. Očkování vysoce rizikových skupin mělo by být zváženo na základě individuálního přístupu (viz bod 4.2).

Imunitní odpověď vyvolaná podáním dvou dávek Synflorixu u dětí ve věku 12-23 měsíců je srovnatelná s odpovědí vyvolanou podáním tří dávek u kojenců (viz bod 5.1). Imunitní odpověď na posilovací dávku po podání dvou dávek dětem ve věku 12-23 měsíců nebyla hodnocena, ale posilovací dávka může být k zajištění optimální individuální ochrany potřeba.

Nicméně dvoudávkové schéma u dětí ve věku 12-23 měsíců, u nichž je vysoké riziko pneumokokových onemocnění (jako jsou děti se srpkovitou anemií, asplenií, infekcí HIV, chronickým onemocněním nebo imunokompromitované děti) může být nedostatečné a nemusí poskytnout optimální ochranu. U těchto dětí by měla být ve věku 2 let a více v souladu s doporučeními podána 23-valentní pneumokoková polysacharidová vakcína. Interval mezi pneumokokovou konjugovanou vakcínou (Synflorix) a 23-valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou by měl

být nejméně 8 týdnů. Nejsou dostupné žádné údaje o tom, zda může mít podání pneumokokové polysacharidové vakcíny dětem, očkovaným v základním schématu vakcínou Synflorix, za následek sníženou odpověď na další dávky pneumokokové polysacharidové vakcíny nebo pneumokokové konjugované vakcíny.

Profylaktické podání antipyretik před nebo bezprostředně po aplikaci vakcíny může snížit incidenci a intenzitu horečnatých reakcí po očkování. Nicméně údaje nasvědčují tomu, že by profylaktické použití paracetamolu mohlo snižovat imunitní odpověď na Synflorix. Klinický význam tohoto pozorování, stejně jako vliv jiných antipyretik než paracetamolu na imunitní odpověď na Synflorix, není znám.

Profylaktické podání antipyretik se doporučuje:

- u všech dětí, kterým je Synflorix podán současně s vakcínami s celobuněčnou pertusovou složkou vzhledem k vyšší frekvenci febrilních křečí (viz bod 4.8)
- u dětí s křečemi nebo s anamnézou febrilních křečí.

Antipyretická léčba by měla být zahájena v souladu s místními terapeutickými doporučeními.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Použití s dalšími vakcínami

Synflorix může být podán současně s některou z následujících monovalentních nebo kombinovaných vakcín [včetně DTPa-HBV-IPV/Hib a DTPw-HBV/Hib]: vakcínou proti difterii-tetanu- pertusi s acelulární pertusovou složkou (DTPa), vakcínou proti hepatitidě B (HBV), inaktivovanou vakcínou proti dětské obrně (IPV), vakcínou proti *Haemophilus influenzae* typu b (Hib), vakcínou proti difterii-tetanu-pertusi s celobuněčnou složkou (DTPw), vakcínou proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám (MMR), vakcínou proti planým neštovicím (V), konjugovanou vakcínou proti meningokokům serotypu C (CRM₁₉₇ a TT konjugáty), perorální vakcínou proti dětské obrně (OPV) a perorální vakcínou proti rotavirům.

Injekce jednotlivých vakcín musí být aplikovány do různých míst.

Klinické studie prokázaly, že imunitní odpovědi a bezpečnostní profily těchto současně podávaných vakcín zůstaly nezměněny, s výjimkou odpovědi na inaktivovaný poliovirus typu 2, u kterého byly ve studiích pozorovány proměnlivé výsledky (séroprotektce v rozmezí 78% až 100%). Klinický význam tohoto nálezu není znám. U konjugované vakcíny proti meningokokům nebyly ve vztahu k proteinovému nosiči (CRM₁₉₇ a TT konjugát) pozorovány žádné negativní interference. Byla pozorována zvýšená protilátková odpověď na Hib-TT konjugát, difterický a tetanický toxoid.

Použití se systémově podávanými imunosupresivními léčivými přípravky

Podobně jako u jiných vakcín lze očekávat, že u pacientů podstupujících imunosupresivní terapii nemusí být po očkování dosaženo odpovídající imunitní odpovědi.

Použití s profylaktickým podáním antipyretik

Viz bod 4.4.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Synflorix není určen k očkování dospělých. Údaje o jeho použití u lidí během těhotenství a laktace, ani odpovídající údaje z reprodukčních studií prováděných na zvířatech nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích bylo 4 595 zdravým dětem a 137 nedonošeným dětem aplikováno v rámci základního očkování 12 879 dávek vakcíny Synflorix. V druhém roce života bylo posilovací dávkou vakcíny Synflorix očkováno 3 870 dětí a 116 nedonošených dětí. Ve všech studiích byl Synflorix podáván současně s doporučenými dětskými vakcínami.

Nejčastější nežádoucí účinky pozorované po základním očkování byly: zarudnutí v místě vpichu a podrážděnost, které se vyskytly v 38,3%, respektive v 52,3% všech podaných dávek. Po podání posilovací dávky se tyto nežádoucí účinky vyskytly v 52,6%, respektive v 55,4%. Většina těchto reakcí netrvala dlouho a byla mírného až středního stupně.

Po dalších dávkách základního očkovacího schématu nebylo pozorováno zvýšení incidence ani zvýšení závažnosti nežádoucích účinků.

Po podání posilovací dávky Synflorixu byla pozorována vyšší reaktogenita než po dávkách základního očkování.

Reaktogenita byla vyšší u dětí, kterým byla současně podána vakcína se celobuněčnou pertusovou složkou. V klinické studii děti obdržely buď vakcínu Synflorix (N=603) nebo 7-valentní vakcínu Prevenar (N=203) současně s DTPw vakcínou. Po podání základního očkování byla hlášena horečka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ a $> 39^{\circ}\text{C}$ u 86,1% a 14,7% dětí, které obdržely Synflorix, a u 82,9% a 11,6% u dětí očkovaných 7-valentním Prevenarem.

Ve srovnávacích klinických studiích byla incidence místních a celkových nežádoucích účinků hlášených do čtyř dnů po každé podané dávce ve stejném rozmezí jako po očkování 7-valentním Prevenarem.

Nežádoucí účinky (po základním očkování nebo po posilovací dávce) považované přinejmenším za možná související s vakcinací jsou utříděny podle četnosti.

Četnost nežádoucích účinků je definována následujícím způsobem:

| | |
|--------------|--------------------------------------|
| Velmi časté: | ($\geq 1/10$) |
| Časté: | ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) |
| Méně časté: | ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) |
| Vzácné: | ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) |

Poruchy nervového systému:

Velmi časté: ospalost
Vzácné: křeče (febrilní nebo nefebrilní)

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Méně časté: apnoe u těžce nedonošených dětí (narozených ≤ 28 . týdnu těhotenství)
(viz bod 4.4)

Gastrointestinální poruchy:

Méně časté: průjem, zvracení

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Vzácné: vyrážka, kopřivka

Poruchy metabolismu a výživy

Velmi časté: nechutenství

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Velmi časté: bolest, zarudnutí, otok v místě vpichu, horečka ($\geq 38^{\circ}\text{C}$ rektálně)
Časté: indurace v místě vpichu, horečka ($> 39^{\circ}\text{C}$ rektálně)
Méně časté: podlitina, krvácení a malý otok v místě vpichu, horečka ($> 40^{\circ}\text{C}$ rektálně)*

Poruchy imunitního systému:

Vzácné: alergické reakce (jako alergická dermatitida, atopická dermatitida, ekzém)

Psychiatrické poruchy

Velmi časté: podrážděnost

Časté: neobvyklý pláč

* hlášeno po podání posilovací dávky

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: vakcíny proti pneumokokům, ATC kód: J07AL52

Epidemiologická data

10 pneumokokových serotypů obsažených v této vakcíně představuje hlavní serotypy původce onemocnění a pokrývá tak přibližně 56% až 90% invazivních pneumokokových onemocnění (IPD) u dětí do 5 let věku v Evropě. Serotypy 1, 5 a 7F v této věkové skupině způsobují 3,3% až 24,1% IPD v závislosti na lokalitě a době sledovaného období.

Akutní otitis media (AOM) je běžné dětské onemocnění různé etiologie. Bakterie mohou způsobit 60-70% klinických případů AOM. *Streptococcus pneumoniae* a netypovatelný *Haemophilus influenzae* (NTHi) jsou nejčastějšími původci bakteriální AOM na celém světě.

1. Invazivní pneumokokové onemocnění (zahrnující sepsi, bakterémii, meningitidu a pneumonii s bakterémií)

Protektivní účinnost Synflorixu proti IPD nebyla studována. Podle doporučení WHO je hodnocení potenciální účinnosti proti IPD založeno na srovnání imunitních odpovědí na sedm serotypů společných pro Synflorix a jinou pneumokokovou konjugovanou vakcínou s již prokázanou protektivní účinností (např. 7-valentní Prevenar). Imunitní odpověď na další tři serotypy obsažené v Synflorixu byla také měřena.

V přímé (head-to-head) srovnávací studii se 7-valentním Prevenarem byla pomocí metody ELISA prokázána non-inferiorita imunitní odpovědi na Synflorix pro všechny serotypy (horní limit 96,5% intervalu spolehlivosti (CI) u rozdílu mezi skupinami >10%), vyjma 6B a 23F (Tabulka 1). Pro serotypy 6B a 23F dosáhlo prahové hladiny protilátek (t.j. 0,20 µg/ml) jeden měsíc po třetí dávce Synflorixu 65,9% , respektive 81,4% kojenců očkovaných ve 2, 3 a 4 měsíci oproti 79,0% , respektive 94,1% po třech dávkách 7-valentního Prevenaru. Klinický význam těchto rozdílů není znám.

Procento očkovaných, kteří dosáhli prahových hladin protilátek pro další tři serotypy obsažené v Synflorixu (1, 5 a 7F) bylo 97,3%, respektive 99,0% a 99,5% a bylo srovnatelné s odpovědí u 7-valentního Prevenaru na všech 7 serotypů obsažených v obou vakcínách (95,8%).

Tabulka 1: Srovnávací analýza mezi Prevenarem a Synflorixem v procentu subjektů s koncentrací protilátek ≥ 0.20 µg/ml jeden měsíc po 3. dávce

| Protilátky | SYNFLORIX | | PREVENAR | | Rozdíl v $\% \geq 0.20$ µg/ml (PREVENAR minus SYNFLORIX) | |
|------------|-----------|---|----------|---|--|---------|
| | N | % | N | % | % | 96.5%CI |

| | | | | | | | |
|-----------------|------|------|-----|------|-------|-------|-------|
| <i>Anti-4</i> | 1106 | 97,1 | 373 | 100 | 2,89 | 1,71 | 4,16 |
| <i>Anti-6B</i> | 1100 | 65,9 | 372 | 79,0 | 13,12 | 7,53 | 18,28 |
| <i>Anti-9V</i> | 1103 | 98,1 | 374 | 99,5 | 1,37 | -0,28 | 2,56 |
| <i>Anti-14</i> | 1100 | 99,5 | 374 | 99,5 | -0,08 | -1,66 | 0,71 |
| <i>Anti-18C</i> | 1102 | 96,0 | 374 | 98,9 | 2,92 | 0,88 | 4,57 |
| <i>Anti-19F</i> | 1104 | 95,4 | 375 | 99,2 | 3,83 | 1,87 | 5,50 |
| <i>Anti-23F</i> | 1102 | 81,4 | 374 | 94,1 | 12,72 | 8,89 | 16,13 |

Geometrický průměr koncentrací protilátek (GMCs) proti sedmi společným serotypům, vyvolaných po základním očkování Synflorixem, byl nižší než po očkování 7-valentním Prevenarem. GMCs před posilovací dávkou (8 až 12 měsíců po poslední dávce základního očkování) byly obecně pro obě vakcíny podobné. Po posilovací dávce byly GMCs vyvolané Synflorixem nižší pro většinu serotypů společných se 7-valentním Prevenarem.

Ve stejné studii bylo prokázáno, že Synflorix indukuje tvorbu funkčních protilátek proti všem sedmi serotypům vakcíny. Titru OPA ≥ 8 pro každý ze serotypů společných pro obě vakcíny dosáhlo jeden měsíc po podání třetí dávky 87,7% až 100% jedinců očkovaných Synflorixem a 92,1% až 100% očkovaných Prevenarem. Rozdíl mezi oběma vakcínami v procentu subjektů s titry OPA ≥ 8 byl $< 5\%$ pro všechny společné serotypy, včetně 6B a 23F. Geometrické průměry titrů protilátek OPA (GMTs) po základním očkování a po posilovací dávce vyvolaných Synflorixem byly pro sedm společných serotypů nižší než u 7-valentního Prevenaru, s výjimkou serotypu 19F.

Procento očkovaných Synflorixem, kteří dosáhli titru OPA ≥ 8 pro serotypy 1, 5 a 7F bylo 65,7%, 90,9% a 99,6% po základním očkování a 91,0%, 96,3% a 100% po posilovací dávce. Odpověď OPA pro serotypy 1 a 5 byla svou velikostí nižší než velikost odpovědi na ostatní serotypy. Význam těchto nálezů vzhledem k protektivní účinnosti není znám. Odpověď na serotyp 7F byla ve stejném rozmezí jako odpověď na sedm serotypů společných pro obě vakcíny.

Podání čtvrté (posilovací) dávky ve druhém roce života indukovalo anamnestickou protilátkovou odpověď měřenou metodou ELISA a OPA pro 10 serotypů obsažených ve vakcíně, a tak potvrzuje indukci imunitní paměti po třech dávkách základního očkování.

2. Akutní otitis media (AOM)

Ve velké randomizované dvojité zaslepené studii Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial (POET) provedené v České republice a na Slovensku byla 4 968 kojencům v očkovacím schématu 3, 4, 5 a 12-15 měsíců podávána 11-valentní kandidátní vakcína (11Pn-PD) která obsahovala 10 serotypů obsažených v Synflorixu (a navíc obsahující serotyp 3, u něhož nebyla účinnost prokázána) nebo kontrolní vakcína (vakcína proti hepatitidě A).

Účinnost 11Pn-PD vakcíny proti výskytu první epizody AOM vyvolané serotypem obsaženým ve vakcíně byla 52,6% (95% CI: 35,0;65,5). Serotypově specifická účinnost proti první epizodě AOM byla prokázána pro serotyp 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) a 23F (70,8%, 95% CI: 20,8;89,2). Pro další serotypy vakcíny byl počet případů AOM tak nízký, že nebylo možné učinit závěry týkající se účinnosti. Účinnost vakcíny proti jakékoli epizodě AOM způsobené jakýmkoli serotypem pneumokoka byla 51,5% (95% CI: 36,8;62,9). V této studii nebylo pozorováno žádné zvýšení výskytu AOM způsobené jiným bakteriálním patogenem nebo serotypem pneumokoka, který není obsažen v Synflorixu. Odhadovaná účinnost vakcíny proti jakékoli klinické epizodě otitis media bez ohledu na etiologii byla 33,6% (95% CI: 20,8; 44,3).

Na základě imunologických překlenovacích studií funkčních odpovědí (OPA) mezi vakcínou Synflorix a 11-valentní kandidátní vakcínou použitou ve studii POET se předpokládá, že Synflorix poskytne obdobnou protektivní účinnost proti pneumokokovým AOM.

3. Další data týkající se imunogenity

Kojenci ve věku od 6 týdnů do 6 měsíců

Třídávkové základní očkovací schéma

V celkem osmi studiích prováděných v různých zemích Evropy, v Chile a na Filipínách byla hodnocena imunogenita Synflorixu po třídávkovém základním očkování (N= 3 089) podle různých očkovacích schémat (6-10-14 týdnů, 2-3-4, 3-4-5 nebo 2-4-6 měsíců věku). Čtvrtá (posilovací) dávka byla podána v šesti klinických studiích 1 976 jedincům. Obecně vzato byly odpovědi na různá schémata očkování hodnoceny jako srovnatelné, i když o něco vyšší imunitní odpovědi byly pozorovány u schématu 2-4-6 měsíců.

Dvoudávkové základní očkovací schéma

Imunogenita vakcíny Synflorix po dvoudávkovém základním očkovacím schématu byla u dětí mladších 6 měsíců hodnocena ve dvou klinických studiích.

V první studii, v post-hoc analýze, byla dva měsíce po druhé dávce srovnávána imunogenita vakcíny Synflorix se 7-valentní vakcínou Prevenar a procenta subjektů s hladinou protilátek ELISA $\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$ byly ve stejném rozsahu pro každý ze sérotypů společných pro obě vakcíny, s výjimkou sérotypů 6B (64,1 % pro Synflorix a 30,7 % pro 7-valentní Prevenar) a 18C (87,1 % pro Synflorix a 97,6 % pro 7-valentní Prevenar). GMCs protilátky byly podobné v obou skupinách, s výjimkou některých sérotypů, pro které odpovědi byly vyšší (6B) nebo nižší (4,9V a 18C) ve skupině očkované vakcínou Synflorix. Podobně i procento subjektů dosahujících titrů OPA ≥ 8 a GMTs OPA dva měsíce po 2. dávce byly ve stejném rozsahu pro každý ze sérotypů společných pro obě vakcíny, s výjimkou sérotypů 6B a 19F, u kterých byly odpovědi vyšší u skupiny očkované vakcínou Synflorix.

Ve druhé studii byla imunogenita srovnávána po dvou nebo třech dávkách vakcíny Synflorix. I když nebyl významný rozdíl mezi oběma skupinami v procentech subjektů s hladinou protilátek $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ (ELISA), procento subjektů pro sérotypy 6B a 23F bylo nižší, než pro jiné sérotypy (viz tabulka 2 a 3). U subjektů očkovanych dvoudávkovým základním schématem procento subjektů dosahující titrů OPA ≥ 8 bylo nižší ve srovnání se subjekty očkovanými třídávkovým základním schématem u sérotypů 6B, 18C a 23F (74,4%; 82,8%; 86,3% pro dvoudávkové schéma a 88,9%; 96,2 %; 97,7% pro třídávkové schéma). Celkově bylo přetrvávání imunitní odpovědi až do podání posilovací dávky v 11-ti měsících věku nižší u skupiny subjektů očkovanych dvoudávkovým základním schématem. U obou schémat očkování byla pozorována odpověď na posilovací dávku svědčící o imunologickém primingu pro každý serotyp (tabulka 2 a tabulka 3). Po posilovací dávce, bylo pozorováno nižší procento subjektů s titry OPA ≥ 8 pro dvoudávkové schéma u sérotypů 5 (87,2% versus 97,5% pro třídávkové schéma) a 6B (81,1 % versus 90,3 %), všechny odpovědi byly srovnatelné.

Tabulka 2: Procento subjektů očkovanych dvoudávkovým základním schématem s hladinou protilátek $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ jeden měsíc po základním očkování a jeden měsíc po posilovací dávce

| Protilátka | $\geq 0,2\mu\text{g/mL}$ (ELISA) | | | | | |
|------------|----------------------------------|--------|------|---------------------|--------|------|
| | Po základní dávce | | | Po posilovací dávce | | |
| | % | 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 |

Tabulka 3: Procento subjektů očkových třídávkovým základním schématem s hladinou protilátek $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ jeden měsíc po základním očkování a jeden měsíc po posilovací dávce

| Protilátky | $\geq 0.2\mu\text{g/mL}$ (ELISA) | | | | | |
|------------|----------------------------------|--------|------|---------------------|--------|------|
| | Po základní dávce | | | Po posilovací dávce | | |
| | % | 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 |

V pokračování druhé studie bylo u subjektů s dvoudávkovým základním schématem následovaném posilovací dávkou ve 36-46 měsících věku demonstrováno přetrvávání protilátek, alespoň 83,7 % očkových subjektů, kteří zůstávali séropozitivní pro vakcinační sérotypy. U subjektů, kteří obdrželi třídávkové základní schéma následované posilovací dávkou, alespoň 96 % subjektů zůstávalo séropozitivními pro vakcinační sérotypy. Samostatná dávka vakcíny Synflorix podaná během 4. roku života jako provokační dávka vyvolala při měření za 7 – 10 dnů po aplikaci u subjektů po dvoudávkovém základním očkovacím schématu a u subjektů po třídávkovém základním očkovacím schématu podobnou hladinu ELISA GMCs protilátek. Tyto hladiny protilátek byly vyšší, než hladiny pozorované u subjektů neočkovaných základním schématem. Míra nárůstu ELISA GMCs a OPA GMTs protilátek před a po očkování byla u dvoudávkového schématu podobná jako u třídávkového schématu. Tyto výsledky ukazují na imunologickou paměť u subjektů se základním očkováním u všech vakcinačních sérotypů.

Klinické důsledky nižší imunitní odpovědi po základním očkování a posilovací dávce pozorované u dvoudávkového základního očkovacího schématu nejsou známy.

Dříve neočkovaní starší kojenci a děti

Očkování dětí ve věku 7 – 11 měsíců a dětí ve věku 12 – 23 měsíců hodnotila jedna studie. Ve skupině dětí ve věku 7 – 11 měsíců byly děti očkovány 2-ma dávkami základního schématu s následnou posilovací dávkou ve druhém roce života. Imunitní odpověď po posilovací dávce Synflorixu byla v této věkové skupině obecně shodná s imunitní odpovědí pozorovanou po posilovací dávce u kojenců očkových 3-mi dávkami základního očkování do 6. měsíce věku.

Imunitní odpověď vyvolaná očkováním dvěma dávkami Synflorixu u dětí ve věku 12-23 měsíců byla srovnatelná s odpovědí vyvolanou očkováním třemi dávkami u kojenců s výjimkou odpovědi na 18C a 19F, pro které byla odpověď u dětí ve věku 12-23 měsíců vyšší. Potřeba posilovací dávky po dvou dávkách nebyla u dětí ve věku 12-23 měsíců stanovena.

Po očkování základním schématem následovaným posilovací dávkou u kojenců nebo po očkování dvoudávkovým základním schématem u batolat nebylo vyšetřováno dlouhodobé přetrvávání protilátek.

V klinické studii bylo prokázáno, že Synflorix může být bezpečně podán ve druhém roce života jako posilovací dávka dětem očkováným třemi dávkami základního očkování 7-valentního Prevenaru. Tato studie ukázala, že imunitní odpověď na 7 serotypů obsažených v obou vakcínách byla po posilovací dávce srovnatelná s odpovědí vyvolanou po posilovací dávce 7-valentního Prevenaru. Nicméně děti, které byly v základním schématu očkovány 7-valentním Prevenarem, nebyly v základním schématu očkovány proti dalším serotypům obsaženým v Synflorixu (1, 5 a 7F). Proto u dětí této věkové

skupiny očkovaných jednou dávkou Synflorixu nelze předvídat úroveň a délku trvání ochrany proti invazivním pneumokokovým onemocněním a otitis media způsobeným těmito třemi serotypy.

4. Údaje týkající se imunogenity u předčasně narozených (nedonošených) dětí

Imunogenita vakcíny Synflorix u velmi nedonošených dětí (27.-30. týden gestace) (N=42), nedonošených dětí (31.-36. týden gestace) (N=82) a plně donošených dětí (> 36. týden gestace) (N=132) byly hodnoceny po třídávkovém základním očkovacím schématu ve věku 2, 4 a 6 měsíců. Imunogenita po čtvrté dávce (posilovací dávce) ve věku 15 až 18 měsíců byla hodnocena u 44 velmi nedonošených dětí, 69 nedonošených dětí a 127 plně donošených dětí.

Jeden měsíc po základním očkování (tj. po třetí dávce), alespoň 92,7 % subjektů dosáhlo koncentrace protilátek ELISA $\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$, a alespoň 81,7 % dosáhlo titrů OPA ≥ 8 u všech vakcinačních sérotypů, s výjimkou sérotypu 1 (alespoň 58,8, % s titrem OPA ≥ 8). Podobné GMCs a OPA GMTs protilátky byly pozorovány u všech dětí s výjimkou snížených protilátek GMCs sérotypů 4,5 a 9V u velmi nedonošených dětí a sérotypu 9V u nedonošených dětí a snížených protilátek OPA GMTs u sérotypu 5 u velmi nedonošených dětí. Klinická významnost těchto rozdílů není známa.

Jeden měsíc po posilovací dávce se zvýšila hladina protilátek ELISA GMCs a OPA GMTs u všech sérotypů, toto svědčí pro imunologickou paměť. Podobně byly protilátky GMCs a OPA GMTs pozorovány u všech dětí s výjimkou nižších protilátek OPA GMT u sérotypu 5 u velmi nedonošených dětí. Celkově alespoň 97,6 % subjektů dosáhlo koncentrace protilátek ELISA $\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$ a alespoň 91,9 % dosáhlo titrů OPA ≥ 8 u všech vakcinačních sérotypů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Hodnocení farmakokinetických vlastností není u vakcín dostupné.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Konvenční farmakologické studie bezpečnosti a toxicity po jednorázovém a opakovaném podávání provedené s 11-valentní vakcínou, odpovídající svým složením Synflorixu, neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Voda na injekci

Adsorbent viz bod 2.

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po otevření je třeba vakcínu aplikovat ihned. Pokud není vakcína aplikována ihned, musí být uchovávána v chladničce (2 °C – 8 °C). Pokud není během 6 hodin vakcína aplikována, musí být znehodnocena.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

1 ml suspenze v injekční lahvičce (sklo typu I) s pístovou zátkou (butylpryž) pro 2 dávky. Balení obsahuje 100 injekčních lahviček.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Při uchovávání lze v injekční lahvičce pozorovat jemný bílý sediment a čirý bezbarvý supernatant; není to však známkou znehodnocení vakcíny.

Před aplikací musí být obsah injekční lahvičky před a po protřepání vizuálně zkontrolován na přítomnost cizorodých částic a/nebo na změnu vzhledu. Jestliže svým vzhledem nevyhovuje, je třeba ji vyřadit.

Vakcínu je třeba aplikovat po dosažení pokojové teploty.

Obsah lahvičky musí být před aplikací dobře protřepán.

Při použití vícedávkové injekční lahvičky musí být k odebrání každé dávky (0,5 ml) použita sterilní jehla a injekční stříkačka. Je třeba zamezit kontaminaci obsahu lahvičky.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart

Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/09/508/009

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30/03/2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury <http://www.ema.europa.eu/>.