

**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 (0,5 ml) obsahuje:

Pneumococcale polysaccharidum serotypus 1 <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 4 <sup>1,2</sup>	3 mikrogramy
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 5 <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 6B <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 7F <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 9V <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 14 <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 18C <sup>1,3</sup>	3 mikrogramy
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 19F <sup>1,4</sup>	3 mikrogramy
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 23F <sup>1,2</sup>	1 mikrogram

<sup>1</sup> adsorbováno na fosforečnan hlinitý 0,5 miligramů Al<sup>3+</sup>

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

<sup>3</sup> konjugovaná na tetanický toxoid jako proteinový nosič 5-10 mikrogramů

<sup>4</sup> 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, pneumonii a akutní otitis media způsobeným *Streptococcus pneumoniae* u kojenců a dětí ve věku od 6 týdnů až do 5 let. Informace o ochraně proti specifickým pneumokokovým sérotypům viz bod 4.4 a bod 5.1.

Použití vakcíny Synflorix musí vycházet z oficiálních doporučení, která zohledňují dopad na pneumokoková onemocnění u různých věkových skupin, stejně jako variabilitu epidemiologie v různých zeměpisných oblastech.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Očkovací schéma vakcíny Synflorix 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 (čtvrtou) 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 (třetí) dávku se doporučuje podat s odstupem alespoň 6 měsíců od poslední dávky základního očkování (viz bod 5.1).

### **Předčasně narozené děti (narozené mezi 27. – 36. týdnem těhotenství)**

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

### **Neočkovaní starší kojenci a děti ve věku $\geq 7$ měsíců**

- kojenci ve věku 7 – 11 měsíců: očkovací schéma spočívá v podání dvou základních 0,5ml dávek s intervalem nejméně 1 měsíc mezi dávkami. Posilovací (třetí) dávku se doporučuje podat v druhém roce života s intervalem nejméně 2 měsíce po poslední základní dávce.
- děti ve věku 12 měsíců – 5 let: očkovací schéma spočívá v podání dvou 0,5ml dávek s intervalem nejméně 2 měsíce mezi dávkami.

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 5 let nebyly stanoveny.

### 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 léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1, 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 nutnosť monitorovania dýchaní po dobu 48 – 72 hodín by sa mali zvažovať pri podávaní základného očkovacieho schématu ťežce nedonošeným deťom (narodené ve  $\leq 28$ . týždňa tehotenstva) a to zvlášt' tým, ktoré majú v predchozí anamnéze respiračnú nezralosť. Pretože prospech očkovania je u tejto skupiny deťí vysoký, nemala by sa vakcinácia odmietať ani oddalovať.

Synflorix nesmie byť v žiadnom prípade aplikovaný intravaskulárne alebo intradermálne. Údaje o subkutánnej podaní vakcíny Synflorix nejsou k dispozíci.

U deťí od 2 let veku sa môže objaviť v prubehu očkovania, alebo i pred ním, synkopa (mdloba) jako psychogenní reakce na injekčnú stříkačku s jehlou. Je důležité předem zajistit takové podmínky, aby při eventuální mdlobě nemohlo dojít k úrazu.

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 krváčení.

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

Ochrana proti pneumokokovým sérotypům, které nejsou ve vakcíně obsaženy, kromě zkříženě reaktivního sérotypu 19A (viz bod 5.1), 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, pneumonii nebo otitis media způsobeným sérotypy obsaženými v této vakcíně a zkříženě reaktivním sérotypem 19A. Navíc se předpokládá, že celková ochrana proti otitis media a pneumonii by mohla být omezena a podstatně nižší než ochrana proti invazivnímu onemocnění způsobenému sérotypy této vakcíny a zkříženě reaktivním sérotypem 19A tím, že mezi původce těchto onemocnění patří kromě sérotypů *Streptococcus pneumoniae* obsažených ve vakcíně i mnohé další mikroorganismy (viz bod 5.1).

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

Synflorix je určen pro děti od 6 týdnů do 5 let věku. Děti by měly dostat vakcínu Synflorix podle očkovacího schématu odpovídajícího věku dítěte v době zahájení očkování (viz bod 4.2). Data o bezpečnosti a imunogenitě nejsou u dětí nad 5 let věku zatím k dispozici.

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

Dětem mladším 2 let má být podána vakcína Synflorix v očkovacím schématu odpovídajícím jejich věku (viz bod 4.2). Použití pneumokokové konjugované vakcíny nenahrazuje podání 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny imunokompromitovaným deťem  $\geq 2$  let nebo deťem  $\geq 2$  let s nemocemi (jako jsou srpkovitá anémie, asplenie, infekce HIV, chronické onemocnění), které je řadí do skupiny s vyšším rizikem výskytu invazivního onemocnění způsobeného *Streptococcus pneumoniae*. Kdykoliv je to doporučeno, mají být děti v rizikové skupině ve věku  $\geq 24$  měsíců a již očkované vakcínou Synflorix očkovány 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou.

Interval mezi podáním pneumokokové konjugované vakcíny (Synflorix) a 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny 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 aplikací nebo bezprostředně po aplikaci vakcíny může snížit incidenci a intenzitu horečnatých reakcí po očkování. Klinická data získaná s paracetamolem a ibuprofenem nasvědčují tomu, že by profylaktické použití paracetamolu mohlo snižovat četnost horečky, zatímco profylaktické použití ibuprofenu prokázalo omezený vliv na snížení četnosti horečky. Klinická data naznačují, že paracetamol může snížit imunitní odpověď na Synflorix. Nicméně, klinický význam tohoto pozorování 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-zarděnkám (MMR), vakcínou proti planým neštovicím (V), konjugovanou vakcínou proti meningokokům séroskupiny C (CRM<sub>197</sub> a TT konjugáty), konjugovanou vakcínou proti meningokokům séroskupin A, C, W-135 a Y (TT konjugát), 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 nekonzistentní výsledky (séroprotektce v rozmezí 78 % až 100 %). Navíc pokud v průběhu druhého roku života u dětí se základním očkováním třemi dávkami vakcíny Synflorix byla současně podána konjugovaná vakcína proti meningokokům séroskupin A, C, W-135 a Y (TT konjugát) s posilovací dávkou vakcíny Synflorix, pak byly pozorovány u jednoho pneumokokového sérotypu (18 C) nízké geometrické průměry hodnot koncentrace protilátek (GMC) a geometrické průměry titrů funkčních protilátek (OPA GMT). Toto souběžné podávání nemělo žádný dopad u dalších devíti pneumokokových sérotypů. Byla pozorována zvýšená protilátková odpověď na Hib-TT konjugát, difterický a tetanický toxoid. Klinický význam těchto pozorování není znám.

##### 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**

##### ***Souhrnný bezpečnostní profil***

Posouzení bezpečnosti vakcíny Synflorix bylo založeno na klinických studiích, kdy 22 429 zdravým dětem a 137 nedonošeným dětem bylo aplikováno v rámci základního očkování 63 905 dávek vakcíny Synflorix. V druhém roce života bylo posilovací dávkou vakcíny Synflorix očkováno 19 466 dětí a 116 nedonošených dětí.

Bezpečnost byla rovněž posouzena u 435 dříve neočkovaných dětí ve věku od 2 do 5 let, z nichž 285 jedinců obdrželo 2 dávky vakcíny Synflorix.

Ve všech studiích byl Synflorix podáván současně s doporučenými dětskými vakcínami.

Nejčastější nežádoucí účinky pozorované u kojenců po základním očkování byly: zarudnutí v místě vpichu injekce a podrážděnost, které se vyskytly u přibližně 41 %, respektive u 55 % všech podaných dávek. Po podání posilovací dávky byly nejčastějšími nežádoucími účinky bolest v místě vpichu injekce a podrážděnost, které se vyskytly v přibližně 51 %, respektive v 53 %. 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.

Místní reaktogenita základního očkovacího schématu byla stejná u kojenců ve věku < 12 měsíců a u dětí ve věku > 12 měsíců s výjimkou bolesti v místě podání injekce, kde se výskyt zvýšil se zvyšujícím se věkem: bolest byla hlášena u více než 39 % kojenců ve věku < 12 měsíců a u více než 58 % dětí ve věku > 12 měsíců.

Po podání posilovací dávky dětem > 12 měsíců je pravděpodobnější výskyt reakcí v místě podání injekce ve srovnání s mírou reakce pozorovanou u kojenců v průběhu základního očkování vakcínou Synflorix.

Po podání záchytné (catch-up) dávky dětem ve věku 12 až 23 měsíců byl častěji hlášen výskyt kopřivky (méně časté) ve srovnání s výskytem pozorovaným u kojenců v průběhu základního a posilovacího 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 7valentní 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 7valentní vakcínou Prevenar.

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 7valentní vakcínou Prevenar.

##### ***Seznam nežádoucích účinků v tabulce***

Nežádoucí účinky (pro všechny věkové skupiny) považované přinejmenším za možná související s očkováním jsou utříděny podle četnosti.

Četnost nežádoucích účinků je definována následujícím způsobem:

Velmi časté:	(≥ 1/10)
Časté:	(≥ 1/100 až < 1/10)
Méně časté:	(≥ 1/1 000 až < 1/100)
Vzácné:	(≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
Velmi vzácné:	(< 1/10 000)

Třídy orgánových systémů	Četnost výskytu	Nežádoucí účinky
<b>Klinické studie</b>		
Poruchy imunitního systému	vzácné	Alergické reakce (jako jsou alergická dermatitida, atopická dermatitida, ekzém)
	velmi vzácné	Angioedém
Poruchy metabolismu a výživy	velmi časté	Ztráta chuti k jídlu
Psychiatrické poruchy	velmi časté	Podrážděnost
	méně časté	Neobvyklý pláč
Poruchy nervového systému	velmi časté	Ospalost
	vzácné	Křeče (včetně febrilních)
Cévní poruchy	velmi vzácné	Kawasakiho nemoc
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	méně časté	Apnoe u těžce nedonošených dětí (narozených ve ≤ 28. týdnu těhotenství) (viz bod 4.4)
Gastrointestinální poruchy	méně časté	Průjem, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáň	méně časté	Vyrážka
	vzácné	Kopřivka
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	velmi časté	Bolest, zarudnutí, otok v místě vpichu, horečka ≥ 38 °C rektálně (věk < 2 roky)
	časté	Reakce v místě podání injekce jako indurace v místě vpichu, horečka > 39 °C rektálně (věk < 2 roky)
	méně časté	Reakce v místě podání injekce jako hematoma, krvácení a postižení uzlin
<i>Nežádoucí reakce dodatečně hlášené po podání posilovací dávky základního očkování a/nebo přídatného očkování:</i>		
Poruchy nervového systému	méně časté	Bolest hlavy (věk od 2 do 5 let)
Gastrointestinální poruchy	méně časté	Nauzea (věk od 2 do 5 let)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	časté	Horečka ≥ 38 °C rektálně (věk od 2 do 5 let)
	méně časté	Reakce v místě podání injekce jako svědění, horečka > 40 °C rektálně (věk < 2 roky), horečka > 39 °C rektálně (věk od 2 do 5 let), difuzní otok končetiny v místě podání injekce, někdy zahrnující přiléhající kloub
<b>Postmarketingové sledování</b>		
Poruchy imunitního systému	velmi vzácné	Anafylaxe
Poruchy nervového systému	vzácné	Hypotonicko-hyporesponzivní epizoda

**Hlášení podezření na nežádoucí účinky**

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

#### **4.9 Předávkování**

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: vakcíny proti pneumokokům, ATC kód: J07AL52

##### **1. Epidemiologická data**

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

Pneumonie různé etiologie jsou celosvětově hlavní příčinou dětské morbidity a mortality. V prospektivních studiích bylo odhadováno, že *Streptococcus pneumoniae* byl odpovědný za 30 – 50 % bakteriálních pneumonií.

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

##### **2. Účinnost v klinických studiích**

V rozsáhlé, dvojité zaslepené, cluster-randomizované, kontrolované, klinické studii fáze III/IV provedené ve Finsku (FinIP) byly děti randomizovány do 4 skupin podle dvou očkovacích schémat kojenců [dvoudávkové (ve věku 3, 5 měsíců) nebo třídávkové (ve věku 3, 4, 5 měsíců) základní očkovací schéma následované posilující dávkou ve věku 11 měsíců], které obdržely buď Synflorix (2/3 klastrů), nebo vakcíny proti hepatitidě jako kontrolní (1/3 klastrů). V záchytné (catch-up) kohortě děti ve věku mezi 7 – 11 měsíci v době první dávky vakcíny obdržely vakcínu Synflorix nebo vakcínu proti hepatitidě B jako kontrolní podle 2dávkového základního očkovacího schématu následovaného posilovací dávkou a děti ve věku mezi 12 – 18 měsíci v době první dávky vakcíny obdržely 2 dávky buď vakcíny Synflorix, nebo vakcínu proti hepatitidě A jako kontrolní. U invazivních onemocnění a pneumonií diagnostikovaných v nemocničním prostředí byla průměrná doba sledování od první vakcinace 24 až 28 měsíců. Ve vnořené studii byli kojenci sledováni až přibližně do věku 21 měsíců, kdy byl zhodnocen vliv vakcíny Synflorix na nasofaryngeální nosičství a AOM diagnostikované lékařem a hlášené rodiči.

V rozsáhlé, randomizované, dvojité zaslepené klinické studii fáze III (Clinical Otitis Media and Pneumonia Study - COMPAS) provedené v Argentině, Panamě a Kolumbii, zdraví kojenci ve věku 6 až 16 týdnů obdrželi buď vakcínu Synflorix, nebo vakcínu proti hepatitidě B jako kontrolní ve 2, 4 a 6 měsících věku následovanou buď vakcínu Synflorix, nebo vakcínu proti hepatitidě A jako kontrolní ve věku 15 až 18 měsíců.

##### **2.1 Invazivní pneumokokové onemocnění (zahrnující sepsi, bakteriémii, meningitidu a pneumonii s bakteriemií)**

*Účinnost u kojenců ve skupině pod 7 měsíců věku v době zařazení do studie*



Účinnost vakcíny (VE) byla demonstrována v prevenci mikrobiologicky prokázaného IPD způsobeného pneumokokovými sérotypy obsaženými ve vakcíně po podání vakcíny Synflorix kojencům ve schématu 2+1, nebo 3+1 v klinické studii FinIP a ve schématu 3+1 v klinické studii COMPAS (viz tabulka 1).

**Tabulka 1: Počet případů IPD způsobených vakcinačními sérotypy a účinnost vakcíny (FinIP) a (COMPAS) u kojenců mladších 7 měsíců při vstupu do studie, kterým byla podána alespoň jedna dávka vakcíny (celková kohorta očkováných kojenců)**

Typ IPD	FinIP					COMPAS		
	Počet případů IPD			VE (95% CI)		Počet případů IPD		VE (95% CI)
	Synflorix 3+1 schéma	Synflorix 2+1 schéma	Kontrolní <sup>(2)</sup>	3+1 schéma	2+1 schéma	Synflorix 3+1 schéma	Kontrolní	3+1 schéma
	N	N	N			N	N	
	10 273	10 054	10 200			11 798	11 799	
Vakcinační sérotyp IPD <sup>(1)</sup>	0	1	12	100 % <sup>(3)</sup> (82,8; 100)	91,8 % <sup>(4)</sup> (58,3; 99,6)	0	18	100 % <sup>(5)</sup> (77,3; 100)
Sérotyp 6B IPD	0	0	5	100 % (54,9; 100)	100 % (54,5; 100)	0	2	-
Sérotyp 14 IPD	0	0	4	100 % (39,6; 100)	100 % (43,3; 100)	0	9	100 % (49,5; 100)

IPD invazivní pneumokokové onemocnění

VE účinnost vakcíny (FinIP) a (COMPAS)

N počet jedinců ve skupině

CI interval spolehlivosti

(1) Ve FinIP kromě sérotypů 6B a 14, kulturačně prokázaná IPD způsobená pneumokokovými sérotypy obsaženými ve vakcíně zahrnovala 7F (1 případ ve skupině Synflorix 2+1), 18C, 19F a 23F (vždy 1 případ v kontrolních skupinách). Ve studii COMPAS byly vedle sérotypů 6B a 14 detekovány sérotypy 5 (2 případy), 18C (4 případy) a 23F (1 případ).

(2) spojené dvě kontrolní skupiny kojenců

(3) p-hodnota < 0,0001

(4) p-hodnota = 0,0009

(5) VE v ATP kohortě byla 100% (95% CI: 74,3 – 100; 0 proti 16 případům)

Ve FinIP celkově pozorovaná účinnost vakcíny proti mikrobiologicky prokázanému IPD byla 100 % (95% CI, 85,6 – 100,0; 0 proti 14 případům) ve 3+1 schématu, 85,8 % (95% CI, 49,1 – 97,8; 2 proti 14 případům) ve schématu 2+1 a 93,0 % (95% CI, 74,9 – 98,9; 2 proti 14 případům) bez ohledu na základní očkovací schéma. V COMPAS byla celkově pozorovaná účinnost proti mikrobiologicky prokázanému IPD 66,7 % (95% CI, 21,8 – 85,9; 7 proti 21 případům).

### Účinnost po záchytné (catch-up) imunizaci

Mezi 15 447 dětmi v kohortách se záchytným (catch-up) očkováním nebyly ve skupinách očkováných vakcínou Synflorix žádné kulturačně prokázané případy IPD, zatímco bylo pozorováno 5 případů IPD způsobených vakcinačními sérotypy v kontrolních skupinách (sérotypy 4, 6B, 7F, 14 a 19F).

## 2.2 Pneumonie

Účinnost proti pneumonii byla zhodnocena ve studii COMPAS. Průměrná délka sledování od 2 týdnů po třetí dávce v ATP kohortě byla 23 měsíců (rozsah od 0 do 34 měsíců) v „interim“ analýze (IA) a 30 měsíců (rozsah od 0 do 44 měsíců) v závěrečné analýze. Na konci IA nebo v závěrečné analýze sledovacího období v ATP kohortě byl průměrný věk 29 měsíců (rozsah od 4 do 41 měsíců) a 36 měsíců (rozsah od 4 do 50 měsíců). Podíl jednotlivců, kteří obdrželi posilovací dávku v ATP kohortě, byl 92,3 % v obou analýzách.

Účinnost vakcíny Synflorix proti prvním epizodám pravděpodobně bakteriální pneumonie získané v komunitě (CAP) vyskytující se od 2 týdnů po podání třetí dávky byla demonstrována v ATP kohortě (P hodnota  $\leq 0,002$ ) v „interim“ analýze („event-driven“; primární cíl studie).

Pravděpodobně bakteriální CAP (B-CAP) je definována jako rentgenologicky potvrzený případ CAP s buď alveolární konsolidací/pleurálním výpotkem na rentgenovém snímku hrudníku, nebo s nealveolárními infiltráty, ale s C reaktivním proteinem (CRP)  $\geq 40$  mg/l.

Účinnost vakcíny proti B-CAP pozorovaná v „interim“ analýze je uvedena níže (tabulka 2).

**Tabulka 2: Počty a procenta jedinců s prvními epizodami B-CAP vyskytujícími se od 2 týdnů po podání třetí dávky vakcíny Synflorix nebo kontrolní vakcíny a účinnost vakcíny (ATP kohorta)**

Synflorix N = 10 295		Kontrolní vakcína N = 10 201		Účinnost vakcíny
N	% (n/N)	n	% (n/N)	
240	2,3 %	304	3,0 %	22,0 % (95% CI: 7,7; 34,2)

N počet jedinců ve skupině

n/% počet/procento jedinců hlášených ve skupině s první epizodou B-CAP kdykoliv od 2 týdnů po podání třetí dávky

CI interval spolehlivosti

V „interim“ analýze (ATP kohorta) byla účinnost vakcíny proti prvním epizodám CAP s alveolární konsolidací nebo pleurálním výpotkem (C-CAP, WHO definice) 25,7 % (95% CI: 8,4; 39,6) a 6,7 % (95% CI: 0,7; 12,3) proti prvním epizodám klinicky suspektních CAP odeslaných k rentgenovému vyšetření.

V závěrečné analýze studie (ATP kohorta) byla účinnost vakcíny (první epizody) proti B-CAP 18,2 % (95% CI: 4,1; 30,3), proti C-CAP 22,4 % (95% CI: 5,7; 36,1) a 7,3 % (95% CI: 1,6; 12,6) proti klinicky suspektním CAP odeslaným k rentgenovému vyšetření. Účinnost pro vakcinační sérotypy byla 100 % (95% CI: 41,9; 100) proti bakteriemické pneumokokové pneumonii nebo empyému. Ochrana proti B-CAP před posilovací dávkou a v době nebo po posilovací dávce byla 13,6 % (95% CI: -11,3; 33,0) a 21,7 % (95% CI: 3,4; 36,5). Pro C-CAP to bylo 15,1 % (95% CI: -15,5; 37,6) a 26,3 % (95% CI: 4,4; 43,2).

U dětí < 36 měsíců věku byla redukce B-CAP a C-CAP největší (účinnost vakcíny 20,6 % [(95% CI: 6,5; 32,6) a 24,2 % (95% CI: 7,4; 38,0)]. Účinnost vakcíny u dětí > 36 měsíců naznačuje odeznívající ochranu. Přetrvávající ochrana proti B-CAP a C-CAP ve věku nad 36 měsíců není v současné době prokázána.

Výsledky studie COMPAS, která byla provedena v Latinské Americe, by měla být hodnocena s opatrností vzhledem k možným rozdílům v epidemiologii pneumonie v rozdílných zeměpisných lokalitách.

Ve studii FinIP byla účinnost vakcíny při snižování případů pneumonie diagnostikované v nemocničním prostředí (identifikované na základě MKN 10 kódů pro pneumonii) ve schématu 3+1 u kojenců 26,7 % (95% CI: 4,9; 43,5) a ve schématu 2+1 u kojenců 29,3 % (95% CI: 7,5; 46,3). Pro záchytné (catch-up) očkování byla účinnost vakcíny u kohorty 7 – 11 měsíců 33,2 % (95% CI: 3,0; 53,4) a u kohorty 12 – 18 měsíců 22,4 % (95% CI: -8,7; 44,8).

### **2.3 Akutní otitis media (AOM)**

Dvě studie zkoumající účinnost, COMPAS a POET (Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial) byly provedeny s konjugovanými pneumokokovými vakcínami obsahujícími protein D: Synflorix a zkoumaná 11valentní konjugovaná vakcína (která navíc obsahovala sérotyp 3).

Ve studii COMPAS bylo 7 214 jedinců [Total Vaccinated cohort (TVC)] zahrnuto do analýzy účinnosti AOM, kde 5 989 jedinců bylo v kohortě ATP (viz tabulka 3).

**Tabulka 3: Účinnost vakcíny proti AOM<sup>(1)</sup> ve studii COMPAS**

Druh nebo příčina AOM	Účinnost vakcíny (95% CI)
	ATP <sup>(2)</sup>
Klinická AOM	16,1 % (-1,1; 30,4) <sup>(3)</sup>
Jakékoliv pneumokokové sérotypy	56,1 % (13,4; 77,8)
10 pneumokokových sérotypů obsažených ve vakcíně	67,1 % (17,0; 86,9)
Netypovatelný <i>Haemophilus influenzae</i> (NTHi)	15,0 % <sup>(4)</sup> (-83,8; 60,7)

CI interval spolehlivosti;

(1) první epizoda;

(2) období sledování s maximem 40 měsíců od 2 týdnů po třetí základní dávce;

(3) předem definovaná kritéria bez statistické významnosti (jednostranné  $p = 0,032$ ). Avšak v TVC kohortě byla účinnost vakcíny proti první klinické epizodě AOM 19 % (95% CI: 4,4; 31,4).

(4) bez statistické významnosti.

V další velké randomizované dvojitě zaslepené studii (POET) provedené v České republice a na Slovensku byla 4 907 kojencům (ATP kohorta) v očkovacím schématu 3, 4, 5 a 12 – 15 měsíců podávána 11 valentní kandidátní vakcína (11Pn-PD), která obsahovala 10 sérotypů obsažených ve vakcíně Synflorix (a navíc obsahující sérotyp 3, u něhož nebyla účinnost prokázána) nebo kontrolní vakcína (vakcína proti hepatitidě A).

Účinnost 11Pn-PD vakcíny proti výskytu první epizody AOM vyvolané sérotypem obsaženým ve vakcíně byla 52,6 % (95% CI: 35,0; 65,5). Sérotypově specifická účinnost proti první epizodě AOM byla prokázána pro sérotyp 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 sérotypy vakcíny byl počet případů AOM tak nízký, že nebylo možné učinit závěry týkající se účinnosti. Účinnost vakcíny proti jakékoli epizodě AOM způsobené jakýmkoli sérotypem pneumokoku byla 51,5 % (95% CI: 36,8; 62,9). Účinnost vakcíny proti první epizodě NTHi AOM byla 31,1 % (95% CI: -3,7; 54,2; nevýznamná). Účinnost proti jakékoli epizodě NTHi AOM byla 35,3 % (95% CI: 1,8; 57,4). 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.

Nebylo pozorováno žádné zvýšení výskytu AOM způsobené jinými bakteriálními patogeny nebo sérotypy mimo vakcínu/sérotypy nesouvisejícími s vakcínou ani ve studii COMPAS (na základě hlášení několika případů), ani ve studii POET.

Účinnost proti AOM diagnostikované lékařem a hlášené rodiči byla zkoumána ve vnořené studii v rámci FinIP studie. Účinnost vakcíny byla pro schéma 3+1 6,1 % (95% CI: -2,7; 14,1) a pro schéma 2+1 7,4 % (95% CI: -2,8; 16,6) pro takto definovanou AOM v kohortě očkovaných kojenců.

## **2.4 Vliv na nasofaryngeální nosičství (NPC)**

Účinek vakcíny Synflorix na nasofaryngeální nosičství byl studován ve 2 dvojitě zaslepených randomizovaných studiích užívajících inaktivní kontroly: ve vnořené studii FinIP provedené ve Finsku (5 023 jedinců) a ve studii COMPAS (1 700 jedinců).

Jak ve studii COMPAS, tak ve vnořené finské studii, Synflorix snížil nosičství vakcinálních typů se zřetelným zvýšením nevakcinačních sérotypů (mimo souvisejících s vakcínou) pozorovaným po posilovací dávce. Výsledky nebyly statisticky významné napříč všemi analýzami ve studii COMPAS. Avšak celkově byl zaznamenán trend snížení celkového pneumokokového nosičství.

V obou studiích byly významně sníženy jednotlivé sérotypy 6B a 19F. Ve vnořené finské studii bylo rovněž pozorováno významné snížení jednotlivých sérotypů 14, 23F a u 3dávkového základního schématu pro zkříženě reaktivní sérotyp 19A.

### **3. Účinnost v post-marketingovém sledování**

V Brazílii, byla vakcína Synflorix zavedena do národního očkovacího programu (NIP) za použití očkovacího schématu 3 + 1 u kojenců (2, 4, 6 měsíců a přeočkování ve věku 12 měsíců) se záchytnou (catch-up) kampaní u dětí do 2 let. Na základě téměř 3 roky trvajících sledování po zavedení vakcíny Synflorix strukturálně vyvážená studie případů a kontrol zaznamenala výrazný pokles kultivačně nebo PCR potvrzených IPD způsobených jakýmkoliv vakcinačním sérotypem a IPD způsobených jednotlivými sérotypy 6B, 14 a 19A.

**Tabulka 4: Souhrn účinnosti vakcíny Synflorix na IPD v Brazílii**

<b>Typy IPD<sup>(1)</sup></b>	<b>Adjustovaná účinnost<sup>(2)</sup> % (95% CI)</b>
IPD způsobené jakýmkoliv vakcinačním sérotypem <sup>(3)</sup>	83,8 % (65,9; 92,3)
- Invazivní pneumonie nebo bakteriémie	81,3 % (46,9; 93,4)
- Meningitida	87,7 % (61,4; 96,1)
IPD způsobené jednotlivými sérotypy <sup>(4)</sup>	
- 6B	82,8 % (23,8; 96,1)
- 14	87,7 % (60,8; 96,1)
- 19A	82,2 % (10,7; 96,4)

(1) Kultivačně nebo PCR potvrzená IPD.

(2) Adjustovaná účinnost představuje procento snížení IPD ve skupině očkované vakcínou Synflorix ve srovnání s neočkovanou skupinou, při kontrole zavádějících faktorů.

(3) K analýze přispěly kultivačně nebo PCR potvrzené případy způsobené sérotypy 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F a 23F.

(4) Jednotlivé sérotypy, pro něž bylo dosaženo statistické významnosti při analýze účinnosti kontrolující zavádějící faktory (bez korekce na mnohonásobné srovnání).

Ve Finsku byla vakcína Synflorix zavedena do NIP v očkovacím schématu 2 + 1 u kojenců (3, 5 měsíců a přeočkování ve věku 12 měsíců) bez záchytné (catch-up) kampaně. Srovnání před a po NIP naznačuje významné snížení výskytu kultivačně potvrzených IPD, IPD způsobených vakcinačním sérotypem a IPD způsobených sérotypem 19A.

**Tabulka 5: Incidence IPD a odpovídající míra snížení incidence IPD ve Finsku**

<b>IPD</b>	<b>Incidence na 100 000 osoboroků</b>		<b>Relativní snížení incidence<sup>(1)</sup> % (95% CI)</b>
	<b>Před NIP</b>	<b>Po NIP</b>	
Jakékoliv potvrzené kultivačně	62,9	12,9	80 % (72; 85)
Jakýkoliv vakcinační sérotyp <sup>(2)</sup>	49,1	4,2	92 % (86; 95)
Sérotyp 19A	5,5	2,1	62 % (20; 85)

(1) Relativní snížení incidence ukazuje, o kolik byla incidence IPD snížena v kohortě dětí ≤ 5 let očkováných vakcínou Synflorix (sledované po dobu 3 let po zavedení do NIP) proti věkem a sezónou

párováním neočkovaným historickým kohortám (každá sledována po dobu 3 let před zavedením vakcíny Synflorix do NIP).

(2) K analýze přispěly kultivačně potvrzené případy způsobené sérotypy 1, 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F a 23F.

V kanadském Quebecu byl Synflorix zaveden do imunizačního programu kojenců (2 základní dávky kojencům mladším 6 měsíců a posilující dávka ve 12 měsících) po 4,5letém užívání 7valentní vakcíny Prevenar. Na základě 1,5letého sledování po zavedení vakcíny Synflorix s více než 90% pokrytím věkové skupiny způsobilé k očkování byl pozorován pokles incidence IPD způsobených vakcinačními sérotypy (převážně díky změnám v onemocnění způsobeném sérotypem 7F) bez průvodního zvýšení incidence IPD způsobených nevakcinačními sérotypy. Souhrnně byla incidence IPD 35/100 000 osoboroků v kohortách vystavených očkování vakcínou Synflorix a 64/100 000 osoboroků v kohortách vystavených očkování 7valentní vakcínou Prevenar, což představuje statisticky signifikantní rozdíl ( $p = 0,03$ ). Z observačních studií tohoto typu není možné odvodit žádnou přímou souvislost mezi příčinou a následkem.

#### **4. Data týkající se imunogenity**

##### **4.1 Imunologická non-inferiorita proti 7valentní vakcíně Prevenar**

Podle doporučení WHO bylo hodnocení potenciální účinnosti proti IPD před registrací založeno na srovnání imunitních odpovědí na sedm sérotypů společných pro Synflorix a jinou pneumokokovou konjugovanou vakcínu s již prokázanou protektivní účinností (např. 7valentní Prevenar). Také byla měřena imunitní odpověď na další tři sérotypy obsažené ve vakcíně Synflorix.

V přímé (head-to-head) srovnávací studii se 7valentní vakcínou Prevenar byla pomocí metody ELISA prokázána non-inferiorita imunitní odpovědi na Synflorix pro všechny sérotypy (horní limit 96,5% intervalu spolehlivosti (CI) u rozdílu mezi skupinami  $> 10\%$ ), vyjma 6B a 23F (tabulka 6). Pro sérotypy 6B a 23F dosáhlo prahové hladiny protilátek (tj.  $0,20 \mu\text{g/ml}$ ) jeden měsíc po třetí dávce vakcíny Synflorix 65,9 %, respektive 81,4 % kojenců očkovaných ve 2., 3. a 4. měsíci oproti 79,0 %, respektive 94,1 % po třech dávkách 7valentní vakcíny Prevenar. Klinický význam těchto rozdílů je nejasný, jelikož bylo pozorováno, že ve dvojité zaslepené, cluster-randomizované studii byla vakcína Synflorix účinná proti IPD způsobenému sérotypem 6B (viz tabulka 1).

Procento očkovaných, kteří dosáhli prahových hladin protilátek pro další tři sérotypy obsažené ve vakcíně Synflorix (1,5 a 7F) bylo 97,3 %, respektive 99,0 % a 99,5 % a bylo srovnatelné s odpovědí u 7valentní vakcíny Prevenar na všech 7 sérotypů obsažených v obou vakcínách (95,8 %).

**Tabulka 6: Srovnávací analýza mezi 7valentní vakcínou Prevenar a vakcínou Synflorix v procentu jedinců s koncentrací protilátek  $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$  jeden měsíc po 3. dávce**

Protilátky	SYNFLORIX		7valentní vakcína Prevenar		Rozdíl v $\% \geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ (7valentní vakcína Prevenar mínus SYNFLORIX)		
	N	%	N	%	%	96,5% CI	
Anti-4	1 106	97,1	373	100	2,89	1,71	4,16
Anti-6B	1 100	65,9	372	79,0	13,12	7,53	18,28
Anti-9V	1 103	98,1	374	99,5	1,37	-0,28	2,56
Anti-14	1 100	99,5	374	99,5	-0,08	-1,66	0,71
Anti-18C	1 102	96,0	374	98,9	2,92	0,88	4,57
Anti-19F	1 104	95,4	375	99,2	3,83	1,87	5,50
Anti-23F	1 102	81,4	374	94,1	12,72	8,89	16,13

Geometrické průměry koncentrací protilátek (GMCs) proti sedmi společným sérotypům vyvolaných po základním očkování vakcínou Synflorix byly nižší než po očkování 7valentní vakcínou Prevenar. 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 vakcínou Synflorix nižší pro většinu sérotypů společných se 7valentní vakcínou Prevenar.

Ve stejné studii bylo prokázáno, že Synflorix indukuje tvorbu funkčních protilátek proti všem sedmi sérotypům vakcíny. Titru OPA  $\geq 8$  pro každý ze sérotypů společných pro obě vakcíny dosáhlo jeden měsíc po podání třetí dávky 87,7 % až 100 % jedinců očkovaných vakcínou Synflorix a 92,1 % až 100 % očkovaných vakcínou Prevenar. Rozdíl mezi oběma vakcínami v procentu jedinců s titry OPA  $\geq 8$  byl  $< 5$  % pro všechny společné sérotypy, včetně 6B a 23F. OPA geometrické průměry titrů protilátek (GMTs) po základním očkování a po posilovací dávce vyvolaných vakcínou Synflorix byly pro sedm společných sérotypů nižší než u 7valentní vakcíny Prevenar, s výjimkou sérotypu 19F.

Procento očkovaných vakcínou Synflorix, kteří dosáhli titr OPA  $\geq 8$  pro sérotypy 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 sérotypy 1 a 5 byla svou velikostí nižší než velikost odpovědi na ostatní sérotypy. Význam těchto nálezů vzhledem k protektivní účinnosti není znám. Odpověď na sérotyp 7F byla ve stejném rozmezí jako odpověď na sedm sérotypů společných pro obě vakcíny.

Rovněž bylo prokázáno, že Synflorix indukuje imunitní odpověď na zkříženě reaktivní sérotyp 19A. 48,8 % (95% CI: 42,9; 54,7) očkovaných dosáhlo titr OPA  $\geq 8$  jeden měsíc po podání posilovací dávky.

Podání čtvrté (posilovací) dávky ve druhém roce života indukovalo anamnestickou protilátkovou odpověď měřenou metodou ELISA a OPA pro vakcinační sérotypy zkříženě reaktivní sérotyp 19A. Toto potvrzuje indukci imunitní paměti po třech dávkách základního očkování.

#### **4.2 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 vakcíny Synflorix 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 nebo třídávkovém základním očkovacím schématu byla u dětí mladších 6 měsíců hodnocena v klinické studii.

I když nebyl významný rozdíl mezi oběma skupinami v procentech jedinců s hladinou protilátek  $\geq 0,20$   $\mu\text{g/ml}$  (ELISA), procento jedinců pro sérotypy 6B a 23F bylo nižší, než pro jiné vakcinační sérotypy (viz tabulka 7 a tabulka 8). U jedinců očkovaných dvoudávkovým základním schématem procento jedinců dosahující titrů OPA  $\geq 8$  bylo nižší ve srovnání s jedinci 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 měsících věku nižší u skupiny jedinců očkovaných dvoudávkovým základním schématem. U obou schémat očkování byla pozorována odpověď na posilovací dávku svědčící o imunologickém primingu pro každý vakcinační sérotyp (tabulka 7 a tabulka 8). Po posilovací dávce bylo pozorováno nižší procento jedinců s titry OPA  $\geq 8$  pro dvoudávkové schéma u sérotypů 5 (87,2 % versus 97,5 % pro třídávkové schéma) a 6B (81,1 % versus 90,3 %), všechny ostatní odpovědi byly srovnatelné.

#### **Tabulka 7: Procento jedinců očkovaných 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 8: Procento jedinců 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**

Protilátka	$\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$ (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

Pro zkříženě reaktivní sérotyp 19A byly pozorovány podobné ELISA GMCs protilátek po základním očkování a po přeočkování 2dávkovým očkovacím schématem [0,14  $\mu\text{g/ml}$  (95% CI: 0,12; 0,17) a 0,73  $\mu\text{g/ml}$  (95% CI: 0,58; 0,92)] a pro 3dávkové schéma [0,19  $\mu\text{g/ml}$  (95% CI: 0,16; 0,24) a 0,87  $\mu\text{g/ml}$  (95% CI: 0,69; 1,11)]. Procento jedinců s titry OPA  $\geq 8$  a GMTs pozorovaných po základním očkování a po posilovací dávce bylo nižší u 2dávkového schématu, než u schématu s 3. dávkou. U obou schémat byla pozorována odpověď na posilovací dávku svědčící o imunologickém primingu.

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

#### *Imunitní paměť*

V následné studii hodnotící dvoudávkové a třídávkové základní očkovací schéma bylo demonstrováno přetrvávání protilátek ve 36 – 46 měsících věku, přičemž alespoň 83,7 % očkových jedinců, kteří obdrželi dvoudávkové základní očkování následované posilovací dávkou, zůstalo séropozitivních pro vakcinační sérotypy a pro zkříženě reaktivní sérotyp 19A. U jedinců, kteří obdrželi třídávkové základní schéma následované posilovací dávkou zůstalo alespoň 96,5 % jedinců séropozitivních pro vakcinační sérotypy a 86,4 % pro zkříženě reaktivní sérotyp 19A. Po samostatné dávce vakcíny Synflorix podané v průběhu 4. roku života, jako provokační dávce, se zvýšil násobek ELISA GMCs protilátek a OPA GMTs před očkováním a po očkování podobně u jedinců s dvoudávkovým základním schématem jako u jedinců s třídávkovým základním schématem. Tyto výsledky ukazují na imunologickou paměť u jedinců se základním očkováním u všech vakcinačních sérotypů a zkříženě reaktivního sérotypu 19A.

#### Neočkovaní kojenci a děti ve věku $\geq 7$ měsíců

Imunitní odpovědi vyvolané vakcínou Synflorix u dříve neočkovaných starších kojenců a dětí byly hodnoceny ve třech klinických studiích.

První klinická studie hodnotila imunitní odpovědi na vakcinační sérotypy a zkříženě reaktivní sérotyp 19A u dětí ve věku 7 – 11 měsíců, 12 – 23 měsíců a 2 až 5 let:

- Děti ve věku 7 – 11 měsíců byly očkovány 2 dávkami základního schématu s následnou posilovací dávkou ve druhém roce života. Imunitní odpověď po posilovací dávce byla v této věkové skupině obecně shodná s imunitní odpovědí pozorovanou po posilovací dávce u kojenců očkováných 3 dávkami základního očkování do 6. měsíce věku.
- U dětí ve věku 12 – 23 měsíců byly imunitní odpovědi vyvolané očkováním dvěma dávkami srovnatelné s odpověďmi vyvolanými očkováním třemi dávkami u kojenců mladších 6 měsíců s výjimkou vakcinačních sérotypů 18C a 19F stejně jako sérotypu 19A, pro které byly odpovědi u dětí ve věku 12 – 23 měsíců vyšší.
- U dětí ve věku od 2 do 5 let, které obdržely 1 dávku, byly ELISA GMCs podobné u 6 vakcinačních sérotypů stejně jako u sérotypu 19A než ty, kterých bylo dosaženo po třídávkovém očkovacím schématu u kojenců mladších 6 měsíců, zatímco byly nižší po 4 vakcinačních sérotypech (sérotypy 1, 5, 14 a 23F). OPA GMTs byly podobné nebo vyšší po jedné dávce než po třídávkovém očkovacím schématu u kojenců mladších 6 měsíců s výjimkou sérotypu 5.

Ve druhé klinické studii jedna dávka podaná čtyři měsíce po dvou záchytných (catch-up) dávkách dětem ve věku 12 – 20 měsíců vyvolala zřetelné zvýšení ELISA GMCs a OPA GMTs (při srovnání odpovědi před a po poslední dávce), což ukazuje, že dvě catch-up dávky obstarají odpovídající priming.

Třetí klinická studie ukázala, že podání dvou dávek v odstupu dvou měsíců se zahájením očkování ve věku 36 – 46 měsíců vedlo k vyšším koncentracím protilátek ELISA GMCs a OPA GMTs, než jaké byly pozorovány jeden měsíc po 3. dávce základního očkovacího schématu pro každý vakcinační sérotyp a pro zkříženě reaktivní sérotyp 19A.

Poměr jedinců s koncentrací protilátek ELISA  $\geq 0,2$   $\mu\text{g/ml}$  nebo s titrem OPA  $\geq 8$  pro každý vakcinační sérotyp byl srovnatelný nebo vyšší v catch-up skupině než u kojenců očkováných třemi dávkami základního očkovacího schématu.

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 7valentní vakcínou Prevenar. Tato studie ukázala, že imunitní odpověď na 7 sérotypů obsažených v obou vakcínách byla po posilovací dávce srovnatelná s odpovědí vyvolanou po posilovací dávce 7valentní vakcínou Prevenar. Nicméně děti, které byly v základním schématu očkovány 7valentní vakcínou Prevenar, nebyly v základním schématu očkovány proti dalším sérotypům obsaženým ve vakcíně Synflorix (1, 5 a 7F). Proto u dětí této věkové skupiny očkováných jednou dávkou vakcíny Synflorix nelze předvídat úroveň a délku trvání ochrany proti invazivním pneumokokovým onemocněním a otitis media způsobeným těmito třemi sérotypy.

#### **4.3 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) byla hodnocena po třídávkovém základním očkovacím schématu ve věku 2, 4, 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 % jedinců dosáhlo koncentrace protilátek ELISA  $\geq 0,2$   $\mu\text{g/ml}$ , a alespoň 81,7 % dosáhlo titrů OPA  $\geq 8$  pro každý vakcinační sérotyp, s výjimkou sérotypu 1 (alespoň 58,8 % s titrem OPA  $\geq 8$ ). Podobné GMCs a OPA GMTs protilátek byly pozorovány u všech dětí s výjimkou snížených GMCs protilátek u sérotypů 4, 5, 9V a u zkříženě reaktivního sérotypu 19A u velmi nedonošených dětí a u sérotypu 9V u nedonošených dětí a snížených GMTs protilátek OPA u sérotypu 5 u velmi nedonošených dětí. Klinická významnost těchto rozdílů není známa.

Jeden měsíc po posilovací dávce se zvýšily hladiny ELISA GMCs a OPA GMTs protilátek u každého vakcinačního sérotypu a u zkříženě reaktivního sérotypu 19A, toto svědčí pro imunologickou paměť. Byly pozorovány podobné GMCs a OPA GMTs protilátek u všech dětí s výjimkou nižšího OPA GMTs u sérotypu 5 u velmi nedonošených dětí. Celkově, u každého vakcinačního sérotypu alespoň 97,6 % jedinců dosáhlo koncentrace protilátek ELISA  $\geq 0,2$   $\mu\text{g/ml}$  a alespoň 91,9 % dosáhlo titrů OPA  $\geq 8$ .

Evropská agentura pro léčivé přípravky pozdržela závazek podání výsledků studií s vakcínou Synflorix u jednoho nebo více podsouborů pediatrické populace u onemocnění vyvolaných *Streptococcus pneumoniae* a u akutního zánětu středního ucha vyvolaného *Haemophilus influenzae* (viz bod 4.2 informace pro použití u dětí).

## **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 11valentní vakcínou odpovídající svým složením vakcíně Synflorix 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 nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

## **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 obsah balení**

0,5 ml 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.

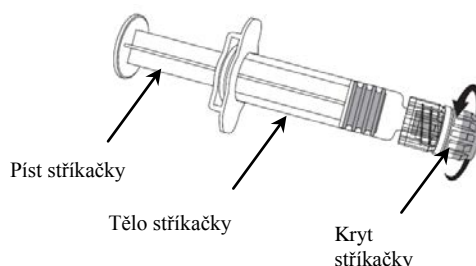
Před aplikací musí být obsah předplněné injekční stříkačky před protřepáním a po protřepání vizuálně zkontrolován na přítomnost cizorodých částic a/nebo na změnu vzhledu. Jestliže svým vzhledem nevyhovuje, je třeba vakcínu vyřadit.

Vakcínu je třeba aplikovat po dosažení pokojové teploty.

Obsah předplněné injekční stříkačky musí být před aplikací dobře protřepán.

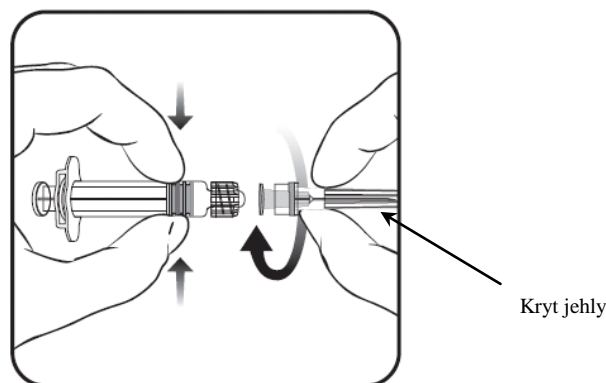
### Pokyny k podávání vakcíny předplněnou injekční stříkačkou

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.



Veškerý nepoužitý léčivý 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. března 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 21. února 2014

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Synflorix injekční suspenze  
Pneumokoková polysaccharidová konjugovaná vakcína (adsorbovaná)

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 dávka (0,5 ml) obsahuje:

Pneumococcale polysaccharidum serotypus 1 <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 4 <sup>1,2</sup>	3 mikrogramy
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 5 <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 6B <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 7F <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 9V <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 14 <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 18C <sup>1,3</sup>	3 mikrogramy
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 19F <sup>1,4</sup>	3 mikrogramy
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 23F <sup>1,2</sup>	1 mikrogram

<sup>1</sup> adsorbováno na fosforečnan hlinitý 0,5 miligramů Al<sup>3+</sup>

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

<sup>3</sup> konjugovaná na tetanický toxoid jako proteinový nosič 5-10 mikrogramů

<sup>4</sup> 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, pneumonii a akutní otitis media způsobeným *Streptococcus pneumoniae* u kojenců a dětí ve věku od 6 týdnů až do 5 let. Informace o ochraně proti specifickým pneumokokovým sérotypům viz bod 4.4 a bod 5.1.

Použití vakcíny Synflorix musí vycházet z oficiálních doporučení, která zohledňují dopad na pneumokoková onemocnění u různých věkových skupin, stejně jako variabilitu epidemiologie v různých zeměpisných oblastech.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Očkovací schéma vakcíny Synflorix 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 (čtvrtou) 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 (třetí) dávku se doporučuje podat s odstupem alespoň 6 měsíců od poslední dávky základního očkování (viz bod 5.1).

### **Předčasně narozené děti (narozené mezi 27. – 36. týdnem těhotenství)**

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

### **Neočkovaní starší kojenci a děti ve věku $\geq 7$ měsíců**

- kojenci ve věku 7 – 11 měsíců: očkovací schéma spočívá v podání dvou základních 0,5ml dávek s intervalem nejméně 1 měsíc mezi dávkami. Posilovací (třetí) dávku se doporučuje podat v druhém roce života s intervalem nejméně 2 měsíce po poslední základní dávce.
- děti ve věku 12 měsíců – 5 let: očkovací schéma spočívá v podání dvou 0,5ml dávek s intervalem nejméně 2 měsíce mezi dávkami.

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 5 let nebyly stanoveny.

### 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 léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1, 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 nutnosť monitorovania dýchaní po dobu 48 – 72 hodín by sa mali zvažovať pri podávaní základného očkovacieho schématu ťážce nedonošeným deťom (narodené ve  $\leq 28$ . týždňa tehotenstva) a to zvlášť tým, ktoré majú v predchozí anamnéze respiračnú nezralosť. Pretože prospech očkovania je u tejto skupiny deťmi vysoký, nemala by sa vakcinácia odmietať ani oddalovať.

Synflorix nesmie byť v žiadnom prípade aplikovaný intravaskulárne alebo intradermálne. Údaje o subkutánnej podaní vakcíny Synflorix nejsou k dispozíci.

U deťmi od 2 let veku se může objevit v průběhu očkování, nebo i před ním, synkopa (mdloba) jako psychogenní reakce na injekční stříkačku s jehlou. Je důležité předem zajistit takové podmínky, aby při eventuální mdlobě nemohlo dojít k úrazu.

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 sérotypům, které nejsou ve vakcíně obsaženy, kromě zkříženě reaktivního sérotypu 19A (viz bod 5.1), 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, pneumonii nebo otitis media způsobeným sérotypy obsaženými v této vakcíně a zkříženě reaktivním sérotypem 19A. Navíc se předpokládá, že celková ochrana proti otitis media a pneumonii by mohla být omezena a podstatně nižší než ochrana proti invazivnímu onemocnění způsobenému sérotypy této vakcíny a zkříženě reaktivním sérotypem 19A tím, že mezi původce těchto onemocnění patří kromě sérotypů *Streptococcus pneumoniae* obsažených ve vakcíně i mnohé další mikroorganismy (viz bod 5.1).

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

Synflorix je určen pro děti od 6 týdnů do 5 let věku. Děti by měly dostat vakcínu Synflorix podle očkovacího schématu odpovídajícího věku dítěte v době zahájení očkování (viz bod 4.2). Data o bezpečnosti a imunogenitě nejsou u deťmi nad 5 let veku zatím k dispozíci.

U deťmi 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 deťmi, u nichž je zvýšené riziko pneumokokových infekcí (např. se srpkovitou anémií, vrozenou a získanou poruchou funkce sleziny, infekcí HIV, maligním onemocněním, nefrotickým syndromem), nejsou zatím pro Synflorix k dispozíci. Očkování vysoce rizikových skupin by mělo být zvaženo na základě individuálního přístupu (viz bod 4.2).

Dětem mladším 2 let má být podána vakcína Synflorix v očkovacím schématu odpovídajícím jejich věku (viz bod 4.2). Použití pneumokokové konjugované vakcíny nenahrazuje podání 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny imunokompromitovaným deťmi  $\geq 2$  let nebo deťmi  $\geq 2$  let s nemocemi (jako jsou srpkovitá anémie, asplenie, infekce HIV, chronické onemocnění), které je řadí do skupiny s vyšším rizikem výskytu invazivního onemocnění způsobeného *Streptococcus pneumoniae*. Kdykoliv je to doporučeno, mají být děti v rizikové skupině ve věku  $\geq 24$  měsíců a již očkované vakcínou Synflorix očkovány 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou.

Interval mezi podáním pneumokokové konjugované vakcíny (Synflorix) a 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny 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 aplikací nebo bezprostředně po aplikaci vakcíny může snížit incidenci a intenzitu horečnatých reakcí po očkování. Klinická data získaná s paracetamolem a ibuprofenem nasvědčují tomu, že by profylaktické použití paracetamolu mohlo snižovat četnost horečky, zatímco profylaktické použití ibuprofenu prokázalo omezený vliv na snížení četnosti horečky. Klinická data naznačují, že paracetamol může snížit imunitní odpověď na Synflorix. Nicméně, klinický význam tohoto pozorování 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-zarděnkám (MMR), vakcínou proti planým neštovicím (V), konjugovanou vakcínou proti meningokokům séroskupiny C (CRM<sub>197</sub> a TT konjugáty), konjugovanou vakcínou proti meningokokům séroskupin A, C, W-135 a Y (TT konjugát), 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 nekonzistentní výsledky (séroprotektce v rozmezí 78 % až 100 %). Navíc pokud v průběhu druhého roku života u dětí se základním očkováním třemi dávkami vakcíny Synflorix byla současně podána konjugovaná vakcína proti meningokokům séroskupin A, C, W-135 a Y (TT konjugát) s posilovací dávkou vakcíny Synflorix, pak byly pozorovány u jednoho pneumokokového sérotypu (18 C) nízké geometrické průměry hodnot koncentrace protilátek (GMC) a geometrické průměry titrů funkčních protilátek (OPA GMT). Toto souběžné podávání nemělo žádný dopad u dalších devíti pneumokokových sérotypů. Byla pozorována zvýšená protilátková odpověď na Hib-TT konjugát, difterický a tetanický toxoid. Klinický význam těchto pozorování není znám.

##### 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**

##### ***Souhrnný bezpečnostní profil***

Posouzení bezpečnosti vakcíny Synflorix bylo založeno na klinických studiích, kdy 22 429 zdravým dětem a 137 nedonošeným dětem bylo aplikováno v rámci základního očkování 63 905 dávek vakcíny Synflorix. V druhém roce života bylo posilovací dávkou vakcíny Synflorix očkováno 19 466 dětí a 116 nedonošených dětí.

Bezpečnost byla rovněž posouzena u 435 dříve neočkovaných dětí ve věku od 2 do 5 let, z nichž 285 jedinců obdrželo 2 dávky vakcíny Synflorix.

Ve všech studiích byl Synflorix podáván současně s doporučenými dětskými vakcínami.

Nejčastější nežádoucí účinky pozorované u kojenců po základním očkování byly: zarudnutí v místě vpichu injekce a podrážděnost, které se vyskytly u přibližně 41 %, respektive u 55 % všech podaných dávek. Po podání posilovací dávky byly nejčastějšími nežádoucími účinky bolest v místě vpichu injekce a podrážděnost, které se vyskytly v přibližně 51 %, respektive v 53 %. 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.

Místní reaktogenita základního očkovacího schématu byla stejná u kojenců ve věku < 12 měsíců a u dětí ve věku > 12 měsíců s výjimkou bolesti v místě podání injekce, kde se výskyt zvýšil se zvyšujícím se věkem: bolest byla hlášena u více než 39 % kojenců ve věku < 12 měsíců a u více než 58 % u dětí ve věku > 12 měsíců.

Po podání posilovací dávky dětem > 12 měsíců je pravděpodobnější výskyt reakcí v místě podání injekce ve srovnání s mírou reakce pozorovanou u kojenců v průběhu základního očkování vakcínou Synflorix.

Po podání záchytné (catch-up) dávky dětem ve věku 12 až 23 měsíců byl častěji hlášen výskyt kopřivky (méně časté) ve srovnání s výskytem pozorovaným u kojenců v průběhu základního a posilovacího 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 7valentní 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 7valentní vakcínou Prevenar.

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 7valentní vakcínou Prevenar.

##### ***Seznam nežádoucích účinků v tabulce***

Nežádoucí účinky (pro všechny věkové skupiny) považované přinejmenším za možná související s očkováním jsou utříděny podle četnosti.

Četnost nežádoucích účinků je definována následujícím způsobem:



Velmi časté:	(≥ 1/10)
Časté:	(≥ 1/100 až < 1/10)
Méně časté:	(≥ 1/1 000 až < 1/100)
Vzácné:	(≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
Velmi vzácné:	(< 1/10 000)

Třídy orgánových systémů	Četnost výskytu	Nežádoucí účinky
<b>Klinické studie</b>		
Poruchy imunitního systému	vzácné	Alergické reakce (jako jsou alergická dermatitida, atopická dermatitida, ekzém)
	velmi vzácné	Angioedém
Poruchy metabolismu a výživy	velmi časté	Ztráta chuti k jídlu
Psychiatrické poruchy	velmi časté	Podrážděnost
	méně časté	Neobvyklý pláč
Poruchy nervového systému	velmi časté	Ospalost
	vzácné	Křeče (včetně febrilních)
Cévní poruchy	velmi vzácné	Kawasakiho nemoc
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	méně časté	Apnoe u těžce nedonošených dětí (narozených ve ≤ 28. týdnu těhotenství) (viz bod 4.4)
Gastrointestinální poruchy	méně časté	Průjem, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáně	méně časté vzácné	Vyrážka Kopřivka
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	velmi časté	Bolest, zarudnutí, otok v místě vpichu, horečka ≥ 38 °C rektálně (věk < 2 roky)
	časté	Reakce v místě podání injekce jako indurace v místě vpichu, horečka > 39 °C rektálně (věk < 2 roky)
	méně časté	Reakce v místě podání injekce jako hematoma, krvácení a poškození uzlin
<i>Nežádoucí reakce dodatečně hlášené po podání posilovací dávky základního očkování a/nebo přídatného očkování:</i>		
Poruchy nervového systému	méně časté	Bolest hlavy (věk od 2 do 5 let)
Gastrointestinální poruchy	méně časté	Nauzea (věk od 2 do 5 let)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	časté	Horečka ≥ 38 °C rektálně (věk od 2 do 5 let)
	méně časté	Reakce v místě podání injekce jako svědění, horečka > 40 °C rektálně (věk < 2 roky), horečka > 39 °C rektálně (věk od 2 do 5 let), difuzní otok končetiny v místě podání injekce, někdy zahrnující přiléhající kloub
<b>Postmarketingové sledování</b>		
Poruchy imunitního systému	velmi vzácné	Anafylaxe
Poruchy nervového systému	vzácné	Hypotonicko-hyproresponzivní epizoda

### **Hlášení podezření na nežádoucí účinky**

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

#### **4.9 Předávkování**

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: vakcíny proti pneumokokům, ATC kód: J07AL52

##### **1. Epidemiologická data**

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

Pneumonie různé etiologie jsou celosvětově hlavní příčinou dětské morbidity a mortality. V prospektivních studiích bylo odhadováno, že *Streptococcus pneumoniae* byl odpovědný za 30 – 50 % bakteriálních pneumonií.

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

##### **2. Účinnost v klinických studiích**

V rozsáhlé, dvojité zaslepené, cluster-randomizované, kontrolované, klinické studii fáze III/IV provedené ve Finsku (FinIP) byly děti randomizovány do 4 skupin podle dvou očkovacích schémat kojenců [dvoudávkové (ve věku 3, 5 měsíců) nebo třídávkové (ve věku 3, 4, 5 měsíců) základní očkovací schéma následované posilující dávkou ve věku 11 měsíců], které obdržely buď Synflorix (2/3 klastrů), nebo vakcíny proti hepatitidě jako kontrolní (1/3 klastrů). V záchytné (catch-up) kohortě děti ve věku mezi 7 – 11 měsíci v době první dávky vakcíny obdržely vakcínu Synflorix nebo vakcínu proti hepatitidě B jako kontrolní podle 2dávkového základního očkovacího schématu následovaného posilovací dávkou a děti ve věku mezi 12 – 18 měsíci v době první dávky vakcíny obdržely 2 dávky buď vakcíny Synflorix, nebo vakcínu proti hepatitidě A jako kontrolní. U invazivních onemocnění a pneumonií diagnostikovaných v nemocničním prostředí byla průměrná doba sledování od první vakcinace 24 až 28 měsíců. Ve vnořené studii byli kojenci sledováni až přibližně do věku 21 měsíců, kdy byl zhodnocen vliv vakcíny Synflorix na nasofaryngeální nosičství a AOM diagnostikované lékařem a hlášené rodiči.

V rozsáhlé, randomizované, dvojité zaslepené klinické studii fáze III (Clinical Otitis Media and Pneumonia Study - COMPAS) provedené v Argentině, Panamě a Kolumbii, zdraví kojenci ve věku 6 až 16 týdnů obdrželi buď vakcínu Synflorix, nebo vakcínu proti hepatitidě B jako kontrolní ve 2, 4 a 6 měsících věku následovanou buď vakcínu Synflorix, nebo vakcínu proti hepatitidě A jako kontrolní ve věku 15 až 18 měsíců.

##### **2.1 Invazivní pneumokokové onemocnění (zahrnující sepsi, bakteriémii, meningitidu a pneumonii s bakteriemií)**

*Účinnost u kojenců ve skupině pod 7 měsíců věku v době zařazení do studie*

Účinnost vakcíny (VE) byla demonstrována v prevenci mikrobiologicky prokazaného IPD způsobeného pneumokokovými sérotypy obsaženými ve vakcíně po podání vakcíny Synflorix kojencům ve schématu 2+1, nebo 3+1 v klinické studii FinIP a ve schématu 3+1 v klinické studii COMPAS (viz tabulka 1).

**Tabulka 1: Počet případů IPD způsobených vakcinačními sérotypy a účinnost vakcíny (FinIP) a (COMPAS) u kojenců mladších 7 měsíců při vstupu do studie, kterým byla podána alespoň jedna dávka vakcíny (celková kohorta očkovaných kojenců)**

Typ IPD	FinIP					COMPAS		
	Počet případů IPD			VE (95% CI)		Počet případů IPD		VE (95% CI)
	Synflorix 3+1 schéma	Synflorix 2+1 schéma	Kontrolní <sup>(2)</sup>	3+1 schéma	2+1 schéma	Synflorix 3+1 schéma	Kontrolní	3+1 schéma
	N	N	N			N	N	
	10 273	10 054	10 200			11 798	11 799	
Vakcinační sérotyp IPD <sup>(1)</sup>	0	1	12	100 % <sup>(3)</sup> (82,8; 100)	91,8 % <sup>(4)</sup> (58,3; 99,6)	0	18	100 % <sup>(5)</sup> (77,3; 100)
Sérotyp 6B IPD	0	0	5	100% (54,9; 100)	100 % (54,5; 100)	0	2	-
Sérotyp 14 IPD	0	0	4	100 % (39,6; 100)	100 % (43,3; 100)	0	9	100 % (49,5; 100)

IPD invazivní pneumokokové onemocnění

VE účinnost vakcíny (FinIP) a (COMPAS)

N počet jedinců ve skupině

CI interval spolehlivosti

(1) Ve FinIP kromě sérotypů 6B a 14, kultivačně prokazaná IPD způsobená pneumokokovými sérotypy obsaženými ve vakcíně zahrnovala 7F (1 případ ve skupině Synflorix 2+1), 18C, 19F a 23F (vždy 1 případ v kontrolních skupinách). Ve studii COMPAS byly vedle sérotypů 6B a 14 detekovány sérotypy 5 (2 případy), 18C (4 případy) a 23F (1 případ).

(2) spojené dvě kontrolní skupiny kojenců

(3) p-hodnota < 0,0001

(4) p-hodnota = 0,0009

(5) VE v ATP kohortě byla 100% (95% CI: 74,3 – 100; 0 proti 16 případům)

Ve FinIP celkově pozorovaná účinnost vakcíny proti mikrobiologicky prokazanému IPD byla 100 % (95% CI, 85,6 – 100,0; 0 proti 14 případům) ve 3+1 schématu, 85,8 % (95% CI, 49,1 – 97,8; 2 proti 14 případům) ve schématu 2+1 a 93,0 % (95% CI, 74,9 – 98,9; 2 proti 14 případům) bez ohledu na základní očkovací schéma. V COMPAS byla celkově pozorovaná účinnost proti mikrobiologicky prokazanému IPD 66,7 % (95% CI, 21,8 – 85,9; 7 proti 21 případům).

### Účinnost po záchytné (catch-up) imunizaci

Mezi 15 447 dětmi v kohortách se záchytným (catch-up) očkovaním nebyly ve skupinách očkovaných vakcínou Synflorix žádné kultivačně prokazané případy IPD, zatímco bylo pozorováno 5 případů IPD způsobených vakcinačními sérotypy v kontrolních skupinách (sérotypy 4, 6B, 7F, 14 a 19F).

## 2.2 Pneumonie

Účinnost proti pneumonii byla zhodnocena ve studii COMPAS Průměrná délka sledování od 2 týdnů po třetí dávce v ATP kohortě byla 23 měsíců (rozsah od 0 do 34 měsíců) v „interim“ analýze (IA) a 30 měsíců (rozsah od 0 do 44 měsíců) v závěrečné analýze. Na konci IA nebo v závěrečné analýze sledovacího období v ATP kohortě byl průměrný věk 29 měsíců (rozsah od 4 do 41 měsíců)

a 36 měsíců (rozsah od 4 do 50 měsíců). Podíl jednotlivců, kteří obdrželi posilovací dávku v ATP kohortě, byl 92,3 % v obou analýzách.

Účinnost vakcíny Synflorix proti prvním epizodám pravděpodobně bakteriální pneumonie získané v komunitě (CAP) vyskytující se od 2 týdnů po podání třetí dávky byla demonstrována v ATP kohortě (P hodnota  $\leq 0,002$ ) v „interim“ analýze („event-driven“; primární cíl studie).

Pravděpodobně bakteriální CAP (B-CAP) je definována jako rentgenologicky potvrzený případ CAP s buď alveolární konsolidací/pleurálním výpotkem na rentgenovém snímku hrudníku, nebo s nealveolárními infiltráty, ale s C reaktivním proteinem (CRP)  $\geq 40$  mg/l.

Účinnost vakcíny proti B-CAP pozorovaná v „interim“ analýze je uvedena níže (tabulka 2).

**Tabulka 2: Počty a procenta jedinců s prvními epizodami B-CAP vyskytujícími se od 2 týdnů po podání třetí dávky vakcíny Synflorix nebo kontrolní vakcíny a účinnost vakcíny (ATP kohorta)**

Synflorix N = 10 295		Kontrolní vakcína N = 10 201		Účinnost vakcíny
n	% (n/N)	n	% (n/N)	
240	2,3 %	304	3,0 %	22,0 % (95% CI: 7,7; 34,2)

N počet jedinců ve skupině

n/% počet/procento jedinců hlášených ve skupině s první epizodou B-CAP kdykoliv od 2 týdnů po podání třetí dávky

CI interval spolehlivosti

V „interim“ analýze (ATP kohorta) byla účinnost vakcíny proti prvním epizodám CAP s alveolární konsolidací nebo pleurálním výpotkem (C-CAP, WHO definice) 25,7 % (95% CI: 8,4; 39,6) a 6,7 % (95% CI: 0,7; 12,3) proti prvním epizodám klinicky suspektních CAP odeslaných k rentgenovému vyšetření.

V závěrečné analýze studie (ATP kohorta) byla účinnost vakcíny (první epizody) proti B-CAP 18,2 % (95% CI: 4,1; 30,3), proti C-CAP 22,4 % (95% CI: 5,7; 36,1) a 7,3 % (95% CI: 1,6; 12,6) proti klinicky suspektním CAP odeslaným k rentgenovému vyšetření. Účinnost pro vakcinační sérotypy byla 100 % (95% CI: 41,9; 100) proti bakteriemické pneumokokové pneumonii nebo empyému. Ochrana proti B-CAP před posilovací dávkou a v době nebo po posilovací dávce byla 13,6 % (95% CI: -11,3; 33,0) a 21,7 % (95% CI: 3,4; 36,5). Pro C-CAP to bylo 15,1 % (95% CI: -15,5; 37,6) a 26,3 % (95% CI: 4,4; 43,2).

U dětí < 36 měsíců věku byla redukce B-CAP a C-CAP největší (účinnost vakcíny 20,6 % [95% CI: 6,5; 32,6] a 24,2 % (95% CI: 7,4; 38,0)]. Účinnost vakcíny u dětí > 36 měsíců naznačuje odezňující ochranu. Přetrvávající ochrana proti B-CAP a C-CAP ve věku nad 36 měsíců není v současné době prokázána.

Výsledky studie COMPAS, která byla provedena v Latinské Americe, by měla být hodnocena s opatrností vzhledem k možným rozdílům v epidemiologii pneumonie v rozdílných zeměpisných lokalitách.

Ve studii FinIP byla účinnost vakcíny při snižování případů pneumonie diagnostikované v nemocničním prostředí (identifikované na základě MKN 10 kódů pro pneumonii) ve schématu 3+1 u kojenců 26,7 % (95% CI: 4,9; 43,5) a ve schématu 2+1 u kojenců 29,3 % (95% CI: 7,5; 46,3). Pro záchytné (catch-up) očkování byla účinnost vakcíny u kohorty 7 – 11 měsíců 33,2 % (95% CI: 3,0; 53,4) a u kohorty 12 – 18 měsíců 22,4 % (95% CI: -8,7; 44,8).

### **2.3 Akutní otitis media (AOM)**

Dvě studie zkoumající účinnost, COMPAS a POET (Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial) byly provedeny s konjugovanými pneumokokovými vakcínami obsahujícími protein D: Synflorix a zkoumaná 11valentní konjugovaná vakcína (která navíc obsahovala sérotyp 3).

Ve studii COMPAS bylo 7 214 jedinců [Total Vaccinated cohort (TVC)] zahrnuto do analýzy účinnosti AOM, kde 5 989 jedinců bylo v kohortě ATP (viz tabulka 3).

**Tabulka 3: Účinnost vakcíny proti AOM<sup>(1)</sup> ve studii COMPAS**

Druh nebo příčina AOM	Účinnost vakcíny (95% CI)
	ATP <sup>(2)</sup>
Klinická AOM	16,1 % (-1,1; 30,4) <sup>(3)</sup>
Jakékoliv pneumokokové sérotypy	56,1 % (13,4; 77,8)
10 pneumokokových sérotypů obsažených ve vakcíně	67,1 % (17,0; 86,9)
Netyповatelný <i>Haemophilus influenzae</i> (NTHi)	15,0 % <sup>(4)</sup> (-83,8; 60,7)

CI interval spolehlivosti;

(1) první epizoda;

(2) období sledování s maximem 40 měsíců od 2 týdnů po třetí základní dávce;

(3) předem definovaná kritéria bez statistické významnosti (jednostranné  $p = 0,032$ ). Avšak v TVC kohortě byla účinnost vakcíny proti první klinické epizodě AOM 19 % (95% CI: 4,4; 31,4).

(4) bez statistické významnosti.

V další velké randomizované dvojité zaslepené studii (POET) provedené v České republice a na Slovensku byla 4 907 kojencům (ATP kohorta) v očkovacím schématu 3, 4, 5 a 12 – 15 měsíců podávána 11 valentní kandidátní vakcína (11Pn-PD), která obsahovala 10 sérotypů obsažených ve vakcíně Synflorix (a navíc obsahující sérotyp 3, u něhož nebyla účinnost prokázána) nebo kontrolní vakcína (vakcína proti hepatitidě A).

Účinnost 11Pn-PD vakcíny proti výskytu první epizody AOM vyvolané sérotypem obsaženým ve vakcíně byla 52,6 % (95% CI: 35,0; 65,5). Sérotypově specifická účinnost proti první epizodě AOM byla prokázána pro sérotyp 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 sérotypy vakcíny byl počet případů AOM tak nízký, že nebylo možné učinit závěry týkající se účinnosti. Účinnost vakcíny proti jakékoli epizodě AOM způsobené jakýmkoli sérotypem pneumokoku byla 51,5 % (95% CI: 36,8; 62,9). Účinnost vakcíny proti první epizodě NTHi AOM byla 31,1% (95% CI: -3,7; 54,2; nevýznamná). Účinnost proti jakékoli epizodě NTHi AOM byla 35,3% (95% CI: 1,8; 57,4). 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 11valentní kandidátní vakcínou použitou ve studii POET se předpokládá, že Synflorix poskytne obdobnou protektivní účinnost proti pneumokokovým AOM.

Nebylo pozorováno žádné zvýšení výskytu AOM způsobené jinými bakteriálními patogeny nebo sérotypy mimo vakcínu/sérotypy nesouvisejícími s vakcínou ani ve studii COMPAS (na základě hlášení několika případů), ani ve studii POET.

Účinnost proti AOM diagnostikované lékařem a hlášené rodiči byla zkoumána ve vnořené studii v rámci FinIP studie. Účinnost vakcíny byla pro schéma 3+1 6,1 % (95% CI: -2,7; 14,1) a pro schéma 2+1 7,4 % (95% CI: -2,8; 16,6) pro takto definovanou AOM v kohortě očkováných kojenců.

## **2.4 Vliv na nasofaryngeální nosičství (NPC)**

Účinek vakcíny Synflorix na nasofaryngeální nosičství byl studován ve 2 dvojité zaslepených randomizovaných studiích užívajících inaktivní kontroly: ve vnořené studii FinIP provedené ve Finsku (5 023 jedinců) a ve studii COMPAS (1 700 jedinců).

Jak ve studii COMPAS, tak ve vnořené finské studii, Synflorix snížil nosičství vakcinálních typů se zřetelným zvýšením nevakcinačních sérotypů (mimo souvisejících s vakcínou) pozorovaným po posilovací dávce. Výsledky nebyly statisticky významné napříč všemi analýzami ve studii COMPAS. Avšak celkově byl zaznamenán trend snížení celkového pneumokokového nosičství.

V obou studiích byly významně sníženy jednotlivé sérotypy 6B a 19F. Ve vnořené finské studii bylo rovněž pozorováno významné snížení jednotlivých sérotypů 14, 23F a u 3dávkového základního schématu pro zkříženě reaktivní sérotyp 19A.

### **3. Účinnost v post-marketingovém sledování**

V Brazílii, byla vakcína Synflorix zavedena do národního očkovacího programu (NIP) za použití očkovacího schématu 3 + 1 u kojenců (2, 4, 6 měsíců a přeočkování ve věku 12 měsíců) se záchytnou (catch-up) kampaní u dětí do 2 let. Na základě téměř 3 roky trvajících sledování po zavedení vakcíny Synflorix strukturálně vyvážená studie případů a kontrol zaznamenala výrazný pokles kultivačně nebo PCR potvrzených IPD způsobených jakýmkoliv vakcinačním sérotypem a IPD způsobených jednotlivými sérotypy 6B, 14 a 19A.

**Tabulka 4: Souhrn účinnosti vakcíny Synflorix na IPD v Brazílii**

<b>Typy IPD<sup>(1)</sup></b>	<b>Adjustovaná účinnost<sup>(2)</sup> % (95% CI)</b>
IPD způsobené jakýmkoliv vakcinačním sérotypem <sup>(3)</sup>	83,8 % (65,9; 92,3)
- Invazivní pneumonie nebo bakteriémie	81,3 % (46,9; 93,4)
- Meningitida	87,7 % (61,4; 96,1)
IPD způsobené jednotlivými sérotypy <sup>(4)</sup>	
- 6B	82,8 % (23,8; 96,1)
- 14	87,7 % (60,8; 96,1)
- 19A	82,2 % (10,7; 96,4)

(1) Kultivačně nebo PCR potvrzená IPD.

(2) Adjustovaná účinnost představuje procento snížení IPD ve skupině očkované vakcínou Synflorix ve srovnání s neočkovanou skupinou, při kontrole zavádějících faktorů.

(3) K analýze přispěly kultivačně nebo PCR potvrzené případy způsobené sérotypy 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F a 23F.

(4) Jednotlivé sérotypy, pro něž bylo dosaženo statistické významnosti při analýze účinnosti kontrolující zavádějící faktory (bez korekce na mnohonásobné srovnání).

Ve Finsku byla vakcína Synflorix zavedena do NIP v očkovacím schématu 2 + 1 u kojenců (3, 5 měsíců a přeočkování ve věku 12 měsíců) bez záchytné (catch-up) kampaně. Srovnání před a po NIP naznačuje významné snížení výskytu kultivačně potvrzených IPD, IPD způsobených vakcinačním sérotypem a IPD způsobených sérotypem 19A.

**Tabulka 5: Incidence IPD a odpovídající míra snížení incidence IPD ve Finsku**

<b>IPD</b>	<b>Incidence na 100 000 osoboroků</b>		<b>Relativní snížení incidence<sup>(1)</sup> % (95% CI)</b>
	<b>Před NIP</b>	<b>Po NIP</b>	
Jakékoliv potvrzené kultivačně	62,9	12,9	80 % (72; 85)

Jakýkoliv vakcinační sérotyp <sup>(2)</sup>	49,1	4,2	92 % (86; 95)
Sérotyp 19A	5,5	2,1	62 % (20; 85)

(1) Relativní snížení incidence ukazuje, o kolik byla incidence IPD snížena v kohortě dětí ≤ 5 let očkováných vakcínou Synflorix (sledované po dobu 3 let po zavedení do NIP) proti věkem a sezónou párovaným neočkovaným historickým kohortám (každá sledována po dobu 3 let před zavedením vakcíny Synflorix do NIP).

(2) K analýze přispěly kultivačně potvrzené případy způsobené sérotypy 1, 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F a 23F.

V kanadském Quebecu byl Synflorix zaveden do imunizačního programu kojenců (2 základní dávky kojencům mladším 6 měsíců a posilující dávka ve 12 měsících) po 4,5letém užívání 7valentní vakcíny Prevenar. Na základě 1,5letého sledování po zavedení vakcíny Synflorix s více než 90% pokrytím věkové skupiny způsobilé k očkování byl pozorován pokles incidence IPD způsobených vakcinačními sérotypy (převážně díky změnám v onemocnění způsobeném sérotypem 7F) bez průvodního zvýšení incidence IPD způsobených nevakcinačními sérotypy. Souhrnně byla incidence IPD 35/100 000 osoboroků v kohortách vystavených očkování vakcínou Synflorix a 64/100 000 osoboroků v kohortách vystavených očkování 7valentní vakcínou Prevenar, což představuje statisticky signifikantní rozdíl ( $p = 0,03$ ). Z observačních studií tohoto typu není možné odvodit žádnou přímou souvislost mezi příčinou a následkem.

#### **4. Data týkající se imunogenity**

##### **4.1 Imunologická non-inferiorita proti 7valentní vakcíně Prevenar**

Podle doporučení WHO bylo hodnocení potenciální účinnosti proti IPD před registrací založeno na srovnání imunitních odpovědí na sedm sérotypů společných pro Synflorix a jinou pneumokokovou konjugovanou vakcínu s již prokázanou protektivní účinností (např. 7valentní Prevenar). Také byla měřena imunitní odpověď na další tři sérotypy obsažené ve vakcíně Synflorix.

V přímé (head-to-head) srovnávací studii se 7valentní vakcínou Prevenar byla pomocí metody ELISA prokázána non-inferiorita imunitní odpovědi na Synflorix pro všechny sérotypy (horní limit 96,5% intervalu spolehlivosti (CI) u rozdílu mezi skupinami > 10 %), vyjma 6B a 23F (tabulka 6). Pro sérotypy 6B a 23F dosáhlo prahové hladiny protilátek (tj. 0,20 µg/ml) jeden měsíc po třetí dávce vakcíny Synflorix 65,9 %, respektive 81,4 % kojenců očkováných ve 2., 3. a 4. měsíci oproti 79,0 %, respektive 94,1 % po třech dávkách 7valentní vakcíny Prevenar. Klinický význam těchto rozdílů je nejasný, jelikož bylo pozorováno, že ve dvojitě zaslepené, cluster-randomizované studii byla vakcína Synflorix účinná proti IPD způsobenému sérotypem 6B (viz tabulka 1).

Procento očkováných, kteří dosáhli prahových hladin protilátek pro další tři sérotypy obsažené ve vakcíně Synflorix (1, 5 a 7F) bylo 97,3 %, respektive 99,0 % a 99,5 % a bylo srovnatelné s odpovědí u 7valentní vakcíny Prevenar na všech 7 sérotypů obsažených v obou vakcínách (95,8 %).

**Tabulka 6: Srovnávací analýza mezi 7valentní vakcínou Prevenar a vakcínou Synflorix v procentu jedinců s koncentrací protilátek ≥ 0,20 µg/ml jeden měsíc po 3. dávce**

Protilátky	SYNFLORIX		7valentní vakcína Prevenar		Rozdíl v % ≥ 0,20 µg/ml (7valentní vakcína Prevenar mínus SYNFLORIX)		
	N	%	N	%	%	96,5% CI	
Anti-4	1 106	97,1	373	100	2,89	1,71	4,16
Anti-6B	1 100	65,9	372	79,0	13,12	7,53	18,28
Anti-9V	1 103	98,1	374	99,5	1,37	-0,28	2,56
Anti-14	1 100	99,5	374	99,5	-0,08	-1,66	0,71
Anti-18C	1 102	96,0	374	98,9	2,92	0,88	4,57
Anti-19F	1 104	95,4	375	99,2	3,83	1,87	5,50
Anti-23F	1 102	81,4	374	94,1	12,72	8,89	16,13

Geometrické průměry koncentrací protilátek (GMCs) proti sedmi společným sérotypům vyvolaných po základním očkování vakcínou Synflorix byly nižší než po očkování 7valentní vakcínou Prevenar. 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 vakcínou Synflorix nižší pro většinu sérotypů společných se 7valentní vakcínou Prevenar.

Ve stejné studii bylo prokázáno, že Synflorix indukuje tvorbu funkčních protilátek proti všem sedmi sérotypům vakcíny. Titru OPA  $\geq 8$  pro každý ze sérotypů společných pro obě vakcíny dosáhlo jeden měsíc po podání třetí dávky 87,7 % až 100 % jedinců očkovaných vakcínou Synflorix a 92,1 % až 100 % očkovaných vakcínou Prevenar. Rozdíl mezi oběma vakcínami v procentu jedinců s titry OPA  $\geq 8$  byl  $< 5$  % pro všechny společné sérotypy, včetně 6B a 23F. OPA geometrické průměry titrů protilátek (GMTs) po základním očkování a po posilovací dávce vyvolaných vakcínou Synflorix byly pro sedm společných sérotypů nižší než u 7valentní vakcíny Prevenar, s výjimkou sérotypu 19F.

Procento očkovaných vakcínou Synflorix, kteří dosáhli titr OPA  $\geq 8$  pro sérotypy 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 sérotypy 1 a 5 byla svou velikostí nižší než velikost odpovědi na ostatní sérotypy. Význam těchto nálezů vzhledem k protektivní účinnosti není znám. Odpověď na sérotyp 7F byla ve stejném rozmezí jako odpověď na sedm sérotypů společných pro obě vakcíny.

Rovněž bylo prokázáno, že Synflorix indukuje imunitní odpověď na zkříženě reaktivní sérotyp 19A. 48,8 % (95% CI: 42,9; 54,7) očkovaných dosáhlo titr OPA  $\geq 8$  jeden měsíc po podání posilovací dávky.

Podání čtvrté (posilovací) dávky ve druhém roce života indukovalo anamnestickou protilátkovou odpověď měřenou metodou ELISA a OPA pro vakcinační sérotypy a zkříženě reaktivní sérotyp 19A. Toto potvrzuje indukci imunitní paměti po třech dávkách základního očkování.

#### **4.2 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 vakcíny Synflorix 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 nebo třídávkovém základním očkovacím schématu byla u dětí mladších 6 měsíců hodnocena v klinické studii.

I když nebyl významný rozdíl mezi oběma skupinami v procentech jedinců s hladinou protilátek  $\geq 0,20$   $\mu\text{g/ml}$  (ELISA), procento jedinců pro sérotypy 6B a 23F bylo nižší, než pro jiné vakcinační sérotypy (viz tabulka 7 a tabulka 8). U jedinců očkovaných dvoudávkovým základním schématem procento jedinců dosahující titrů OPA  $\geq 8$  bylo nižší ve srovnání s jedinci 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 měsících věku nižší u skupiny jedinců očkovaných dvoudávkovým základním schématem. U obou schémat očkování byla pozorována odpověď na posilovací dávku svědčící o imunologickém primingu pro každý vakcinační sérotyp (tabulka 7 a tabulka 8). Po posilovací dávce, bylo pozorováno nižší procento jedinců s titry OPA  $\geq 8$  pro dvoudávkové schéma



u sérotypů 5 (87,2 % versus 97,5 % pro třídávkové schéma) a 6B (81,1 % versus 90,3 %), všechny ostatní odpovědi byly srovnatelné.

**Tabulka 7: Procento jedinců očkových 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 8: Procento jedinců 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

Pro zkříženě reaktivní sérotyp 19A byly pozorovány podobné ELISA GMCs protilátek po základním očkování a po přeočkování 2dávkovým očkovacím schématem [0,14  $\mu\text{g/ml}$  (95% CI: 0,12; 0,17) a 0,73  $\mu\text{g/ml}$  (95% CI: 0,58; 0,92)] a pro 3dávkové schéma [0,19  $\mu\text{g/ml}$  (95% CI: 0,16; 0,24) a 0,87  $\mu\text{g/ml}$  (95% CI: 0,69; 1,11)]. Procento jedinců s titry OPA  $\geq 8$  a GMTs pozorovaných po základním očkování a po posilovací dávce bylo nižší u 2dávkového schématu, než u schématu s 3. dávkou. U obou schémat byla pozorována odpověď na posilovací dávku svědčící o imunologickém primingu.

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

#### *Imunitní paměť*

V následné studii hodnotící dvoudávkové a třídávkové základní očkovací schéma bylo demonstrováno přetrvávání protilátek ve 36 – 46 měsících věku, přičemž alespoň 83,7 % očkových jedinců, kteří obdrželi dvoudávkové základní očkování následované posilovací dávkou, zůstalo séropozitivních pro vakcinační sérotypy a pro zkříženě reaktivní sérotyp 19A. U jedinců, kteří obdrželi třídávkové základní schéma následované posilovací dávkou zůstalo alespoň 96,5 % jedinců séropozitivních pro vakcinační sérotypy a 86,4 % pro zkříženě reaktivní sérotyp 19A. Po samostatné dávce vakcíny Synflorix podané v průběhu 4. roku života, jako provokační dávce, se zvýšil násobek ELISA GMCs protilátek a OPA GMTs před očkováním a po očkování podobně u jedinců s dvoudávkovým

základním schématem jako u jedinců s třídávkovým základním schématem. Tyto výsledky ukazují na imunologickou paměť u jedinců se základním očkováním u všech vakcinačních sérotypů a zkříženě reaktivního sérotypu 19A.

#### Neočkovaní kojenci a děti ve věku $\geq 7$ měsíců

Imunitní odpovědi vyvolané vakcínou Synflorix u dříve neočkovaných starších kojenců a dětí byly hodnoceny ve třech klinických studiích.

První klinická studie hodnotila imunitní odpovědi na vakcinační sérotypy a zkříženě reaktivní sérotyp 19A u dětí ve věku 7 – 11 měsíců, 12 – 23 měsíců a 2 až 5 let:

- Děti ve věku 7 – 11 měsíců byly očkovány 2 dávkami základního schématu s následnou posilovací dávkou ve druhém roce života. Imunitní odpověď po posilovací dávce byla v této věkové skupině obecně shodná s imunitní odpovědí pozorovanou po posilovací dávce u kojenců očkových 3 dávkami základního očkování do 6. měsíce věku.
- U dětí ve věku 12 – 23 měsíců byly imunitní odpovědi vyvolané očkováním dvěma dávkami srovnatelné s odpověďmi vyvolanými očkováním třemi dávkami u kojenců mladších 6 měsíců s výjimkou vakcinačních sérotypů 18C a 19F stejně jako sérotypu 19A, pro které byly odpovědi u dětí ve věku 12 – 23 měsíců vyšší.
- U dětí ve věku od 2 do 5 let věku, které obdržely 1 dávku, byly ELISA GMCs podobné u 6 vakcinačních sérotypů stejně jako u sérotypu 19A než ty, kterých bylo dosaženo po třídávkovém očkovacím schématu u kojenců mladších 6 měsíců, zatímco byly nižší po 4 vakcinačních sérotypech (sérotypy 1, 5, 14 a 23F). OPA GMTs byly podobné nebo vyšší po jedné dávce než po třídávkovém očkovacím schématu u kojenců mladších 6 měsíců s výjimkou sérotypu 5.

Ve druhé klinické studii jedna dávka podaná čtyři měsíce po dvou záchytných (catch-up) dávkách dětem ve věku 12 – 20 měsíců vyvolala zřetelné zvýšení ELISA GMCs a OPA GMTs (při srovnání odpovědi před a po poslední dávce), což ukazuje, že dvě catch-up dávky obstarají odpovídající priming.

Třetí klinická studie ukázala, že podání dvou dávek v odstupu dvou měsíců se zahájením očkování ve věku 36 – 46 měsíců vedlo k vyšším koncentracím protilátek ELISA GMC a OPA GMTs, než jaké byly pozorovány jeden měsíc po 3. dávce základního očkovacího schématu pro každý vakcinační sérotyp a pro zkříženě reaktivní sérotyp 19A.

Poměr jedinců s koncentrací protilátek ELISA  $\geq 0,2$   $\mu\text{g/ml}$  nebo s titrem OPA  $\geq 8$  pro každý vakcinační sérotyp byl srovnatelný nebo vyšší v catch-up skupině, než u kojenců očkových třemi dávkami základního očkovacího schématu.

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 7valentní vakcínou Prevenar. Tato studie ukázala, že imunitní odpověď na 7 sérotypů obsažených v obou vakcínách byla po posilovací dávce srovnatelná s odpovědí vyvolanou po posilovací dávce 7valentní vakcínou Prevenar. Nicméně děti, které byly v základním schématu očkovány 7valentní vakcínou Prevenar, nebyly v základním schématu očkovány proti dalším sérotypům obsaženým ve vakcíně Synflorix (1, 5 a 7F). Proto u dětí této věkové skupiny očkováných jednou dávkou vakcíny Synflorix nelze předvídat úroveň a délku trvání ochrany proti invazivním pneumokokovým onemocněním a otitis media způsobeným těmito třemi sérotypy.

#### **4.3 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) byla hodnocena po třídávkovém základním očkovacím schématu ve věku 2, 4, 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 % jedinců dosáhlo koncentrace protilátek ELISA  $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ , a alespoň 81,7 % dosáhlo titrů OPA  $\geq 8$  pro každý vakcinační sérotyp, s výjimkou sérotypu 1 (alespoň 58,8 % s titrem OPA  $\geq 8$ ). Podobné GMCs a OPA GMTs protilátek byly pozorovány u všech dětí s výjimkou snížených GMCs protilátek u sérotypů 4, 5, 9V a u zkříženě reaktivního sérotypu 19A u velmi nedonošených dětí a u sérotypu 9V u nedonošených dětí a snížených GMTs protilátek OPA u sérotypu 5 u velmi nedonošených dětí. Klinická významnost těchto rozdílů není známa.

Jeden měsíc po posilovací dávce se zvýšily hladiny ELISA GMCs a OPA GMTs protilátek u každého vakcinačního sérotypu a u zkříženě reaktivního sérotypu 19A, toto svědčí pro imunologickou paměť. Byly pozorovány podobné GMCs a OPA GMTs protilátek u všech dětí s výjimkou nižšího OPA GMTs u sérotypu 5 u velmi nedonošených dětí. Celkově, u každého vakcinačního sérotypu alespoň 97,6 % jedinců dosáhlo koncentrace protilátek ELISA  $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$  a alespoň 91,9 % dosáhlo titrů OPA  $\geq 8$ .

Evropská agentura pro léčivé přípravky pozdržela závazek podání výsledků studií s vakcínou Synflorix u jednoho nebo více podsouborů pediatrické populace u onemocnění vyvolaných *Streptococcus pneumoniae* a u akutního zánětu středního ucha vyvolaného *Haemophilus influenzae* (viz bod 4.2 informace pro použití u dětí).

## 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 11valentní vakcínou, odpovídající svým složením vakcíně Synflorix 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 nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

## 6.3 Doba použitelnosti

3 roky

## 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 obsah balení**

0,5 ml 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 protřepáním a po protřepání vizuálně zkontrolován na přítomnost cizorodých částic a/nebo na změnu vzhledu. Jestliže svým vzhledem nevyhovuje, je třeba vakcínu vyřadit.

Vakcínu je třeba aplikovat po dosažení pokojové teploty.

Obsah injekční lahvičky musí být před aplikací dobře protřepán.

Veškerý nepoužitý léčivý 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. března 2009  
Datum posledního prodloužení registrace: 21. února 2014

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 dávka (0,5 ml) obsahuje:

Pneumococcale polysaccharidum serotypus 1 <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 4 <sup>1,2</sup>	3 mikrogramy
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 5 <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 6B <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 7F <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 9V <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 14 <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 18C <sup>1,3</sup>	3 mikrogramy
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 19F <sup>1,4</sup>	3 mikrogramy
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 23F <sup>1,2</sup>	1 mikrogram

<sup>1</sup> adsorbováno na fosforečnan hlinitý	0,5 miligramů Al <sup>3+</sup>
<sup>2</sup> konjugovaná na protein D (odvozený z kmenů netypovatelného <i>Haemophilus influenzae</i> ) jako proteinový nosič	9-16 mikrogramů
<sup>3</sup> konjugovaná na tetanický toxoid jako proteinový nosič	5-10 mikrogramů
<sup>4</sup> 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 (injekce).  
Vakcína je zakalená bílá suspenze.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Aktivní imunizace proti invazivním onemocněním, pneumonii a akutní otitis media způsobeným *Streptococcus pneumoniae* u kojenců a dětí ve věku od 6 týdnů až do 5 let. Informace o ochraně proti specifickým pneumokokovým sérotypům viz bod 4.4 a bod 5.1.

Použití vakcíny Synflorix musí vycházet z oficiálních doporučení, která zohledňují dopad na pneumokoková onemocnění u různých věkových skupin, stejně jako variabilitu epidemiologie v různých zeměpisných oblastech.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Očkovací schéma vakcíny Synflorix 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 (čtvrtou) 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 (třetí) dávku se doporučuje podat s odstupem alespoň 6 měsíců od poslední dávky základního očkování (viz bod 5.1).

### **Předčasně narozené děti (narozené mezi 27. – 36. týdnem těhotenství)**

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

### **Neočkovaní starší kojenci a děti ve věku $\geq 7$ měsíců**

- kojenci ve věku 7 – 11 měsíců: očkovací schéma spočívá v podání dvou základních 0,5ml dávek s intervalem nejméně 1 měsíc mezi dávkami. Posilovací (třetí) dávku se doporučuje podat v druhém roce života s intervalem nejméně 2 měsíce po poslední základní dávce.
- děti ve věku 12 měsíců – 5 let: očkovací schéma spočívá v podání dvou 0,5ml dávek s intervalem nejméně 2 měsíce mezi dávkami.

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 5 let nebyly stanoveny.

### 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 léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1, 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 nutnosť monitorovania dýchaní po dobu 48 – 72 hodín by sa mali zvážiť pri podávaní základného očkovacieho schématu ťežce nedonošeným deťom (narodené ve  $\leq 28$ . týdnu tehotenstva) a to zvlášt' tým, ktoré majú v predchozí anamnéze respirační nezralosť. Pretože prospech očkovania je u tejto skupiny deťí vysoký, nemala by sa vakcinácia odmietať ani oddalovať.

Synflorix nesmí byť v žiadnom prípade aplikovaný intravaskulárne alebo intradermálne. Údaje o subkutánnej podaní vakcíny Synflorix nejsou k dispozíci.

U deťí od 2 let veku se může objevit v průběhu očkování, nebo i před ním, synkopa (mdloba) jako psychogenní reakce na injekční stříkačku s jehlou. Je důležité předem zajistit takové podmínky, aby při eventuální mdlobě nemohlo dojít k úrazu.

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 sérotypům, které nejsou ve vakcíně obsaženy, kromě zkříženě reaktivního sérotypu 19A (viz bod 5.1), 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, pneumonii nebo otitis media způsobeným sérotypy obsaženými v této vakcíně a zkříženě reaktivním sérotypem 19A. Navíc se předpokládá, že celková ochrana proti otitis media a pneumonii by mohla být omezena a podstatně nižší než ochrana proti invazivnímu onemocnění způsobenému sérotypy této vakcíny a zkříženě reaktivním sérotypem 19A tím, že mezi původce těchto onemocnění patří kromě sérotypů *Streptococcus pneumoniae* obsažených ve vakcíně i mnohé další mikroorganismy (viz bod 5.1).

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

Synflorix je určen pro děti od 6 týdnů do 5 let věku. Děti by měly dostat vakcínu Synflorix podle očkovacího schématu odpovídajícího věku dítěte v době zahájení očkování (viz bod 4.2). Data o bezpečnosti a imunogenitě nejsou u dětí nad 5 let věku zatím k dispozici.

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

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

Dětem mladším 2 let má být podána vakcína Synflorix v očkovacím schématu odpovídajícím jejich věku (viz bod 4.2). Použití pneumokokové konjugované vakcíny nenahrazuje podání 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny imunokompromitovaným deťem  $\geq 2$  let nebo deťem  $\geq 2$  let s nemocemi (jako jsou srpkovitá anémie, asplenie, infekce HIV, chronické onemocnění), které je řadí do skupiny s vyšším rizikem výskytu invazivního onemocnění způsobeného *Streptococcus pneumoniae*. Kdykoliv je to doporučeno, mají být děti v rizikové skupině ve věku  $\geq 24$  měsíců a již očkované vakcínou Synflorix očkovány 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou.

Interval mezi podáním pneumokokové konjugované vakcíny (Synflorix) a 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny 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 aplikací nebo bezprostředně po aplikaci vakcíny může snížit incidenci a intenzitu horečnatých reakcí po očkování. Klinická data získaná s paracetamolem a ibuprofenem nasvědčují tomu, že by profylaktické použití paracetamolu mohlo snižovat četnost horečky, zatímco profylaktické použití ibuprofenu prokázalo omezený vliv na snížení četnosti horečky. Klinická data naznačují, že paracetamol může snížit imunitní odpověď na vakcínu Synflorix. Nicméně, klinický význam tohoto pozorování 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-zarděnkám (MMR), vakcínou proti planým neštovicím (V), konjugovanou vakcínou proti meningokokům séroskupiny C (CRM<sub>197</sub> a TT konjugáty), konjugovanou vakcínou proti meningokokům séroskupin A, C, W-135 a Y (TT konjugát), 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 nekonzistentní výsledky (séroprotektce v rozmezí 78 % až 100 %). Navíc pokud v průběhu druhého roku života u dětí se základním očkováním třemi dávkami vakcíny Synflorix byla současně podána konjugovaná vakcína proti meningokokům séroskupin A, C, W-135 a Y (TT konjugát) s posilovací dávkou vakcíny Synflorix, pak byly pozorovány u jednoho pneumokokového sérotypu (18 C) nízké geometrické průměry hodnot koncentrace protilátek (GMC) a geometrické průměry titrů funkčních protilátek (OPA GMT). Toto souběžné podávání nemělo žádný dopad u dalších devíti pneumokokových sérotypů. Byla pozorována zvýšená protilátková odpověď na Hib-TT konjugát, difterický a tetanický toxoid. Klinický význam těchto pozorování není znám.

##### 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**

##### ***Souhrnný bezpečnostní profil***

Posouzení bezpečnosti vakcíny Synflorix bylo založeno na klinických studiích, kdy 22 429 zdravým dětem a 137 nedonošeným dětem bylo aplikováno v rámci základního očkování 63 905 dávek vakcíny Synflorix. V druhém roce života bylo posilovací dávkou vakcíny Synflorix očkováno 19 466 dětí a 116 nedonošených dětí.

Bezpečnost byla rovněž posouzena u 435 dříve neočkovaných dětí ve věku od 2 do 5 let, z nichž 285 jedinců obdrželo 2 dávky vakcíny Synflorix.

Ve všech studiích byl Synflorix podáván současně s doporučenými dětskými vakcínami.

Nejčastější nežádoucí účinky pozorované u kojenců po základním očkování byly: zarudnutí v místě vpichu injekce a podrážděnost, které se vyskytly u přibližně 41 %, respektive u 55 % všech podaných dávek. Po podání posilovací dávky byly nejčastějšími nežádoucími účinky bolest v místě vpichu injekce a podrážděnost, které se vyskytly v přibližně 51 %, respektive v 53 %. 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.

Místní reaktogenita základního očkovacího schématu byla stejná u kojenců ve věku < 12 měsíců a u dětí ve věku > 12 měsíců s výjimkou bolesti v místě podání injekce, kde se výskyt zvýšil se zvyšujícím se věkem: bolest byla hlášena u více než 39 % kojenců ve věku < 12 měsíců a u více než 58 % dětí ve věku > 12 měsíců.

Po podání posilovací dávky dětem > 12 měsíců je pravděpodobnější výskyt reakcí v místě podání injekce ve srovnání s mírou reakce pozorovanou u kojenců v průběhu základního očkování vakcínou Synflorix.

Po podání záchytné (catch-up) dávky dětem ve věku 12 až 23 měsíců byl častěji hlášen výskyt kopřivky (méně časté) ve srovnání s výskytem pozorovaným u kojenců v průběhu základního a posilovacího 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 7valentní 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 7valentní vakcínou Prevenar.

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 7valentní vakcínou Prevenar.

##### ***Seznam nežádoucích účinků v tabulce***

Nežádoucí účinky (pro všechny věkové skupiny) považované přinejmenším za možná související s očkováním jsou utříděny podle četnosti.

Četnost nežádoucích účinků je definována následujícím způsobem:

Velmi časté:	(≥ 1/10)
Časté:	(≥ 1/100 až < 1/10)
Méně časté:	(≥ 1/1 000 až < 1/100)
Vzácné:	(≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
Velmi vzácné:	(< 1/10 000)

Třídy orgánových systémů	Četnost výskytu	Nežádoucí účinky
<b>Klinické studie</b>		
Poruchy imunitního systému	vzácné	Alergické reakce (jako jsou alergická dermatitida, atopická dermatitida, ekzém)
	velmi vzácné	Angioedém
Poruchy metabolismu a výživy	velmi časté	Ztráta chuti k jídlu
Psychiatrické poruchy	velmi časté	Podrážděnost
	méně časté	Neobvyklý pláč
Poruchy nervového systému	velmi časté	Ospalost
	vzácné	Křeče (včetně febrilních)
Cévní poruchy	velmi vzácné	Kawasakiho nemoc
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	méně časté	Apnoe u těžce nedonošených dětí (narozených ve ≤ 28. týdnu těhotenství) (viz bod 4.4)
Gastrointestinální poruchy	méně časté	Průjem, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáně	méně časté vzácné	Vyrážka Kopřivka
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	velmi časté	Bolest, zarudnutí, otok v místě vpichu, horečka ≥ 38 °C rektálně (věk < 2 roky)
	časté	Reakce v místě podání injekce jako indurace v místě vpichu, horečka > 39 °C rektálně (věk < 2 roky)
	méně časté	Reakce v místě podání injekce jako hematoma, krvácení a poškození uzlin
<i>Nežádoucí reakce dodatečně hlášené po podání posilovací dávky základního očkování a/nebo přídatného očkování:</i>		
Poruchy nervového systému	méně časté	Bolest hlavy (věk od 2 do 5 let)
Gastrointestinální poruchy	méně časté	Nauzea (věk od 2 do 5 let)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	časté	Horečka ≥ 38 °C rektálně (věk od 2 do 5 let)
	méně časté	Reakce v místě podání injekce jako svědění, horečka > 40 °C rektálně (věk < 2 roky), horečka > 39 °C rektálně (věk od 2 do 5 let), difuzní otok končetiny v místě podání injekce, někdy zahrnující přiléhající kloub
<b>Postmarketingové sledování</b>		
Poruchy imunitního systému	velmi vzácné	Anafylaxe
Poruchy nervového systému	vzácné	Hypotonicko-hyproresponzivní epizoda

### ***Hlášení podezření na nežádoucí účinky***

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

#### **4.9 Předávkování**

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: vakcíny proti pneumokokům, ATC kód: J07AL52

##### **1. Epidemiologická data**

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

Pneumonie různé etiologie jsou celosvětově hlavní příčinou dětské morbidity a mortality. V prospektivních studiích bylo odhadováno, že *Streptococcus pneumoniae* byl odpovědný za 30 – 50 % bakteriálních pneumonií.

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.

##### **2. Účinnost v klinických studiích**

V rozsáhlé, dvojitě zaslepené, cluster-randomizované, kontrolované, klinické studii fáze III/IV provedené ve Finsku (FinIP) randomizovány do 4 skupin podle dvou očkovacích schémat kojenců [dvoudávkové (ve věku 3, 5 měsíců) nebo třídávkové (ve věku 3, 4, 5 měsíců) základní očkovací schéma následované posilující dávkou ve věku 11 měsíců], které obdržely buď Synflorix (2/3 klastrů), nebo vakcíny proti hepatitidě jako kontrolní (1/3 klastrů). V záchytné (catch-up) kohortě děti ve věku mezi 7 – 11 měsíci v době první dávky vakcíny obdržely vakcínu Synflorix nebo vakcínu proti hepatitidě B jako kontrolní podle 2dávkového základního očkovacího schématu následovaného posilovací dávkou a děti ve věku mezi 12 – 18 měsíci v době první dávky vakcíny obdržely 2 dávky buď vakcíny Synflorix, nebo vakcínu proti hepatitidě A jako kontrolní. U invazivních onemocnění a pneumonií diagnostikovaných v nemocničním prostředí byla průměrná doba sledování od první vakcinace 24 až 28 měsíců. Ve vnořené studii byli kojenci sledováni až přibližně do věku 21 měsíců, kdy byl zhodnocen vliv vakcíny Synflorix na nasofaryngeální nosičství a AOM diagnostikované lékařem a hlášené rodiči.

V rozsáhlé, randomizované, dvojitě zaslepené klinické studii fáze III (Clinical Otitis Media and Pneumonia Study – COMPAS) provedené v Argentině, Panamě a Kolumbii, zdraví kojenci ve věku 6 až 16 týdnů obdrželi buď vakcínu Synflorix, nebo vakcínu proti hepatitidě B jako kontrolní ve 2, 4 a 6 měsících věku následovanou buď vakcínu Synflorix, nebo vakcínu proti hepatitidě A jako kontrolní ve věku 15 až 18 měsíců.

##### **2.1 Invazivní pneumokokové onemocnění (zahrnující sepsi, bakteriémii, meningitidu a pneumonii s bakteriemií)**

*Účinnost u kojenců ve skupině pod 7 měsíců věku v době zařazení do studie*

Účinnost vakcíny (VE) byla demonstrována v prevenci mikrobiologicky prokázанého IPD způsobeného pneumokokovými sérotypy obsaženými ve vakcíně po podání vakcíny Synflorix kojencům ve schématu 2+1, nebo 3+1 v klinické studii FinIP a ve schématu 3+1 v klinické studii COMPAS (viz tabulka 1).

**Tabulka 1: Počet případů IPD způsobených vakcinačními sérotypy a účinnost vakcíny (FinIP) a (COMPAS) u kojenců mladších 7 měsíců při vstupu do studie, kterým byla podána alespoň jedna dávka vakcíny (celková kohorta očkovanych kojenců)**

Typ IPD	FinIP					COMPAS		
	Počet případů IPD			VE (95% CI)		Počet případů IPD		VE (95% CI)
	Synflorix 3+1 schéma	Synflorix 2+1 schéma	Kontrolní <sup>(2)</sup>	3+1 schéma	2+1 schéma	Synflorix 3+1 schéma	Kontrolní	3+1 schéma
	N	N	N			N	N	
	10 273	10 054	10 200			11 798	11 799	
Vakcinační sérotyp IPD <sup>(1)</sup>	0	1	12	100 % <sup>(3)</sup> (82,8; 100)	91,8 % <sup>(4)</sup> (58,3; 99.6)	0	18	100 % <sup>(5)</sup> (77,3; 100)
Sérotyp 6B IPD	0	0	5	100% (54,9; 100)	100 % (54,5; 100)	0	2	-
Sérotyp 14 IPD	0	0	4	100 % (39,6; 100)	100 % (43,3; 100)	0	9	100 % (49,5; 100)

IPD invazivní pneumokokové onemocnění

VE účinnost vakcíny (FinIP) a (COMPAS)

N počet jedinců ve skupině

CI interval spolehlivosti

(1) Ve FinIP kromě sérotypů 6B a 14 kultivačně prokázанá IPD způsobená pneumokokovými sérotypy obsaženými ve vakcíně zahrnovala 7F (1 případ ve skupině Synflorix 2+1), 18C, 19F a 23F (vždy 1 případ v kontrolních skupinách). Ve studii COMPAS byly vedle sérotypů 6B a 14 detekovány sérotypy 5 (2 případy), 18C (4 případy) a 23F (1 případ).

(2) spojené dvě kontrolní skupiny kojenců

(3) p-hodnota < 0,0001

(4) p-hodnota = 0,0009

(5) VE v ATP kohortě byla 100% (95% CI: 74,3 – 100; 0 proti 16 případům)

Ve FinIP celkově pozorovaná účinnost vakcíny proti mikrobiologicky prokázанému IPD byla 100 % (95% CI, 85,6 – 100,0; 0 proti 14 případům) ve 3+1 schématu, 85,8 % (95% CI, 49,1 – 97,8; 2 proti 14 případům) ve schématu 2+1 a 93,0 % (95% CI, 74,9 – 98,9; 2 proti 14 případům) bez ohledu na základní očkovací schéma. V COMPAS byla celkově pozorovaná účinnost proti mikrobiologicky prokázанému IPD 66,7 % (95% CI, 21,8 – 85,9; 7 proti 21 případům).

### Účinnost po záchytné (catch-up) imunizaci

Mezi 15 447 dětmi v kohortách se záchytným (catch-up) očkováním nebyly ve skupinách očkovanych vakcínou Synflorix žádné kultivačně prokázанé případy IPD, zatímco bylo pozorováno 5 případů IPD způsobených vakcinačními sérotypy v kontrolních skupinách (sérotypy 4, 6B, 7F, 14 a 19F).

## 2.2 Pneumonie

Účinnost proti pneumonii byla zhodnocena ve studii COMPAS Průměrná délka sledování od 2 týdnů po třetí dávce v ATP kohortě byla 23 měsíců (rozsah od 0 do 34 měsíců) v „interim“ analýze (IA) a 30 měsíců (rozsah od 0 do 44 měsíců) v závěrečné analýze. Na konci IA nebo v závěrečné analýze sledovacího období v ATP kohortě byl průměrný věk 29 měsíců (rozsah od 4 do 41 měsíců)

a 36 měsíců (rozsah od 4 do 50 měsíců). Podíl jednotlivců, kteří obdrželi posilovací dávku v ATP kohortě, byl 92,3 % v obou analýzách.

Účinnost vakcíny Synflorix proti prvním epizodám pravděpodobně bakteriální pneumonie získané v komunitě (CAP) vyskytující se od 2 týdnů po podání třetí dávky byla demonstrována v ATP kohortě (P hodnota  $\leq 0,002$ ) v „interim“ analýze („event-driven“; primární cíl studie).

Pravděpodobně bakteriální CAP (B-CAP) je definována jako rentgenologicky potvrzený případ CAP s buď alveolární konsolidací/pleurálním výpotkem na rentgenovém snímku hrudníku, nebo s nealveolárními infiltráty, ale s C reaktivním proteinem (CRP)  $\geq 40$  mg/l.

Účinnost vakcíny proti B-CAP pozorovaná v „interim“ analýze je uvedena níže (tabulka 2).

**Tabulka 2: Počty a procenta jedinců s prvními epizodami B-CAP vyskytujícími se od 2 týdnů po podání třetí dávky vakcíny Synflorix nebo kontrolní vakcíny a účinnost vakcíny (ATP kohorta)**

Synflorix N = 10 295		Kontrolní vakcína N = 10 201		Účinnost vakcíny
n	% (n/N)	n	% (n/N)	
240	2,3 %	304	3,0 %	22,0 % (95% CI: 7,7; 34,2)

N počet jedinců ve skupině

n/% počet/procento jedinců hlášených ve skupině s první epizodou B-CAP kdykoliv od 2 týdnů po podání třetí dávky

CI interval spolehlivosti

V „interim“ analýze (ATP kohorta) byla účinnost vakcíny proti prvním epizodám CAP s alveolární konsolidací nebo pleurálním výpotkem (C-CAP, WHO definice) 25,7 % (95% CI: 8,4; 39,6) a 6,7 % (95% CI: 0,7; 12,3) proti prvním epizodám klinicky suspektních CAP odeslaných k rentgenovému vyšetření.

V závěrečné analýze studie (ATP kohorta) byla účinnost vakcíny (první epizody) proti B-CAP 18,2 % (95% CI: 4,1; 30,3), proti C-CAP 22,4 % (95% CI: 5,7; 36,1) a 7,3 % (95% CI: 1,6; 12,6) proti klinicky suspektním CAP odeslaným k rentgenovému vyšetření. Účinnost pro vakcinační sérotypy byla 100 % (95% CI: 41,9; 100) proti bakteriemické pneumokokové pneumonii nebo empyému. Ochrana proti B-CAP před posilovací dávkou a v době nebo po posilovací dávce byla 13,6 % (95% CI: -11,3; 33,0) a 21,7 % (95% CI: 3,4; 36,5). Pro C-CAP to bylo 15,1 % (95% CI: -15,5; 37,6) a 26,3 % (95% CI: 4,4; 43,2).

U dětí < 36 měsíců věku byla redukce B-CAP a C-CAP největší [účinnost vakcíny 20,6 % (95% CI: 6,5; 32,6) a 24,2 % (95% CI: 7,4; 38,0)]. Účinnost vakcíny u dětí > 36 měsíců naznačuje odeznívající ochranu. Přetrvávající ochrana proti B-CAP a C-CAP ve věku nad 36 měsíců není v současné době prokázána.

Výsledky studie COMPAS, která byla provedena v Latinské Americe, by měla být hodnocena s opatrností vzhledem k možným rozdílům v epidemiologii pneumonie v rozdílných zeměpisných lokalitách.

Ve studii FinIP byla účinnost vakcíny při snižování případů pneumonie diagnostikované v nemocničním prostředí (identifikované na základě MKN 10 kódů pro pneumonii) ve schématu 3+1 u kojenců 26,7 % (95% CI: 4,9; 43,5) a ve schématu 2+1 u kojenců 29,3 % (95% CI: 7,5; 46,3). Pro záchytné (catch-up) očkování byla účinnost vakcíny u kohorty 7 – 11 měsíců 33,2 % (95% CI: 3,0; 53,4) a u kohorty 12 – 18 měsíců 22,4 % (95% CI: -8,7; 44,8).

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

Dvě studie zkoumající účinnost, COMPAS a POET (Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial) byly provedeny s konjugovanými pneumokokovými vakcínami obsahujícími protein D: Synflorix a zkoumaná 11valentní konjugovaná vakcína (která navíc obsahovala sérotyp 3).

Ve studii COMPAS bylo 7 214 jedinců [Total Vaccinated cohort (TVC)] zahrnuto do analýzy účinnosti AOM, kde 5 989 jedinců bylo v kohortě ATP (viz tabulka 3).

**Tabulka 3: Účinnost vakcíny proti AOM<sup>(1)</sup> ve studii COMPAS**

Druh nebo příčina AOM	Účinnost vakcíny (95% CI)
	ATP <sup>(2)</sup>
Klinická AOM	16,1 % (-1,1; 30,4) <sup>(3)</sup>
Jakékoliv pneumokokové sérotypy	56,1 % (13,4; 77,8)
10 pneumokokových sérotypů obsažených ve vakcíně	67,1 % (17,0; 86,9)
Netyповatelný <i>Haemophilus influenzae</i> (NTHi)	15,0 % <sup>(4)</sup> (-83,8; 60,7)

CI interval spolehlivosti;

(1) první epizoda;

(2) období sledování s maximem 40 měsíců od 2 týdnů po třetí základní dávce;

(3) předem definovaná kritéria bez statistické významnosti (jednostranné  $p = 0,032$ ). Avšak v TVC kohortě byla účinnost vakcíny proti první klinické epizodě AOM 19 % (95% CI: 4,4; 31,4).

(4) bez statistické významnosti.

V další velké randomizované dvojité zaslepené studii (POET) provedené v České republice a na Slovensku byla 4 907 kojencům (ATP kohorta) v očkovacím schématu 3, 4, 5 a 12 – 15 měsíců podávána 11 valentní kandidátní vakcína (11Pn-PD), která obsahovala 10 sérotypů obsažených ve vakcíně Synflorix (a navíc obsahující sérotyp 3, u něhož nebyla účinnost prokázána) nebo kontrolní vakcína (vakcína proti hepatitidě A).

Účinnost 11Pn-PD vakcíny proti výskytu první epizody AOM vyvolané sérotypem obsaženým ve vakcíně byla 52,6 % (95% CI: 35,0; 65,5). Sérotypově specifická účinnost proti první epizodě AOM byla prokázána pro sérotyp 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 sérotypy vakcíny byl počet případů AOM tak nízký, že nebylo možné učinit závěry týkající se účinnosti. Účinnost vakcíny proti jakékoli epizodě AOM způsobené jakýmkoli sérotypem pneumokoku byla 51,5 % (95% CI: 36,8; 62,9). Účinnost vakcíny proti první epizodě NTHi AOM byla 31,1 % (95% CI: -3,7; 54,2; nevýznamná). Účinnost proti jakékoli epizodě NTHi AOM byla 35,3 % (95% CI: 1,8; 57,4). 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.

Nebylo pozorováno žádné zvýšení výskytu AOM způsobené jinými bakteriálními patogeny nebo sérotypy mimo vakcínu/sérotypy nesouvisejícími s vakcínou ani ve studii COMPAS (na základě hlášení několika případů), ani ve studii POET.

Účinnost proti AOM diagnostikované lékařem a hlášené rodiči byla zkoumána ve vnořené studii v rámci FinIP studie. Účinnost vakcíny byla pro schéma 3+1 6,1% (95% CI: -2,7; 14,1) a pro schéma 2+1 7,4% (95% CI: -2,8; 16,6) pro takto definovanou AOM v kohortě očkovaných kojenců.

## **2.4 Vliv na nasofaryngeální nosičství (NPC)**

Účinek vakcíny Synflorix na nasofaryngeální nosičství byl studován ve 2 dvojité zaslepených randomizovaných studiích užívajících inaktivní kontroly: ve vnořené studii FinIP provedené ve Finsku (5 023 jedinců) a ve studii COMPAS (1 700 jedinců).

Jak ve studii COMPAS, tak ve vnořené finské studii, Synflorix snížil nosičství vakcinálních typů se zřetelným zvýšením nevakcinačních sérotypů (mimo souvisejících s vakcínou) pozorovaným po posilovací dávce. Výsledky nebyly statisticky významné napříč všemi analýzami ve studii COMPAS. Avšak celkově byl zaznamenán trend snížení celkového pneumokokového nosičství.

V obou studiích byly významně sníženy jednotlivé sérotypy 6B a 19F. Ve vnořené finské studii bylo rovněž pozorováno významné snížení jednotlivých sérotypů 14, 23F a u 3dávkového základního schématu pro zkříženě reaktivní sérotyp 19A.

### **3. Účinnost v post-marketingovém sledování**

V Brazílii, byla vakcína Synflorix zavedena do národního očkovacího programu (NIP) za použití očkovacího schématu 3 + 1 u kojenců (2, 4, 6 měsíců a přeočkování ve věku 12 měsíců) se záchytnou (catch-up) kampaní u dětí do 2 let. Na základě téměř 3 roky trvajících sledování po zavedení vakcíny Synflorix strukturálně vyvážená studie případů a kontrol zaznamenala výrazný pokles kultivačně nebo PCR potvrzených IPD způsobených jakýmkoliv vakcinačním sérotypem a IPD způsobených jednotlivými sérotypy 6B, 14 a 19A.

**Tabulka 4: Souhrn účinnosti vakcíny Synflorix na IPD v Brazílii**

<b>Typy IPD<sup>(1)</sup></b>	<b>Adjustovaná účinnost<sup>(2)</sup> % (95% CI)</b>
IPD způsobené jakýmkoliv vakcinačním sérotypem <sup>(3)</sup>	83,8 % (65,9; 92,3)
- Invazivní pneumonie nebo bakteriémie	81,3 % (46,9; 93,4)
- Meningitida	87,7 % (61,4; 96,1)
IPD způsobené jednotlivými sérotypy <sup>(4)</sup>	
- 6B	82,8 % (23,8; 96,1)
- 14	87,7 % (60,8; 96,1)
- 19A	82,2 % (10,7; 96,4)

(1) Kultivačně nebo PCR potvrzená IPD.

(2) Adjustovaná účinnost představuje procento snížení IPD ve skupině očkované vakcínou Synflorix ve srovnání s neočkovanou skupinou, při kontrole zavádějících faktorů.

(3) K analýze přispěly kultivačně nebo PCR potvrzené případy způsobené sérotypy 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F a 23F.

(4) Jednotlivé sérotypy, pro něž bylo dosaženo statistické významnosti při analýze účinnosti kontrolující zavádějící faktory (bez korekce na mnohonásobné srovnání).

Ve Finsku byla vakcína Synflorix zavedena do NIP v očkovacím schématu 2 + 1 u kojenců (3, 5 měsíců a přeočkování ve věku 12 měsíců) bez záchytné (catch-up) kampaně. Srovnání před a po NIP naznačuje významné snížení výskytu kultivačně potvrzených IPD, IPD způsobených vakcinačním sérotypem a IPD způsobených sérotypem 19A.

**Tabulka 5: Incidence IPD a odpovídající míra snížení incidence IPD ve Finsku**

<b>IPD</b>	<b>Incidence na 100 000 osoboroků</b>		<b>Relativní snížení incidence<sup>(1)</sup> % (95% CI)</b>
	<b>Před NIP</b>	<b>Po NIP</b>	
Jakékoliv potvrzené kultivačně	62,9	12,9	80 % (72; 85)
Jakýkoliv vakcinační sérotyp <sup>(2)</sup>	49,1	4,2	92 % (86; 95)
Sérotyp 19A	5,5	2,1	62 % (20; 85)

(1) Relativní snížení incidence ukazuje, o kolik byla incidence IPD snížena v kohortě dětí ≤ 5 let očkovaných vakcínou Synflorix (sledované po dobu 3 let po zavedení do NIP) proti věkem a sezónou

párováním neočkovaným historickým kohortám (každá sledována po dobu 3 let před zavedením vakcíny Synflorix do NIP).

(2) K analýze přispěly kultivačně potvrzené případy způsobené sérotypy 1, 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F a 23F.

V kanadském Quebecu byl Synflorix zaveden do imunizačního programu kojenců (2 základní dávky kojencům mladším 6 měsíců a posilující dávka ve 12 měsících) po 4,5letém užívání 7valentní vakcíny Prevenar. Na základě 1,5letého sledování po zavedení vakcíny Synflorix s více než 90% pokrytím věkové skupiny způsobilé k očkování byl pozorován pokles incidence IPD způsobených vakcinačními sérotypy (převážně díky změnám v onemocnění způsobeném sérotypem 7F) bez průvodního zvýšení incidence IPD způsobených nevakcinačními sérotypy. Souhrnně byla incidence IPD 35/100 000 osoboroků v kohortách vystavených očkování vakcínou Synflorix a 64/100 000 osoboroků v kohortách vystavených očkování 7valentní vakcínou Prevenar, což představuje statisticky signifikantní rozdíl ( $p = 0,03$ ). Z observačních studií tohoto typu není možné odvodit žádnou přímou souvislost mezi příčinou a následkem.

#### **4. Data týkající se imunogenity**

##### **4.1 Imunologická non-inferiorita proti 7valentní vakcíně Prevenar**

Podle doporučení WHO bylo hodnocení potenciální účinnosti proti IPD před registrací založeno na srovnání imunitních odpovědí na sedm sérotypů společných pro Synflorix a jinou pneumokokovou konjugovanou vakcínu s již prokázanou protektivní účinností (např. 7valentní Prevenar). Také byla měřena imunitní odpověď na další tři sérotypy obsažené ve vakcíně Synflorix.

V přímé (head-to-head) srovnávací studii se 7valentní vakcínou Prevenar byla pomocí metody ELISA prokázána non-inferiorita imunitní odpovědi na Synflorix pro všechny sérotypy (horní limit 96,5% intervalu spolehlivosti (CI) u rozdílu mezi skupinami  $> 10\%$ ), vyjma 6B a 23F (tabulka 6). Pro sérotypy 6B a 23F dosáhlo prahové hladiny protilátek (tj. 0,20  $\mu\text{g/ml}$ ) jeden měsíc po třetí dávce vakcíny Synflorix 65,9 %, respektive 81,4 % kojenců očkovaných ve 2., 3. a 4. měsíci oproti 79,0 %, respektive 94,1 % po třech dávkách 7valentní vakcíny Prevenar. Klinický význam těchto rozdílů je nejasný, jelikož bylo pozorováno, že ve dvojité zaslíbené, cluster-randomizované studii byla vakcína Synflorix účinná proti IPD způsobenému sérotypem 6B (viz tabulka 1).

Procento očkovaných, kteří dosáhli prahových hladin protilátek pro další tři sérotypy obsažené ve vakcíně Synflorix (1, 5 a 7F) bylo 97,3 %, respektive 99,0 % a 99,5 % a bylo srovnatelné s odpovědí u 7valentní vakcíny Prevenar na všech 7 sérotypů obsažených v obou vakcínách (95,8 %).

**Tabulka 6: Srovnávací analýza mezi 7valentní vakcínou Prevenar a vakcínou Synflorix v procentu jedinců s koncentrací protilátek  $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$  jeden měsíc po 3. dávce**

Protilátky	SYNFLORIX		7valentní vakcína Prevenar		Rozdíl v $\% \geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ (7valentní vakcína Prevenar mínus SYNFLORIX)		
	N	%	N	%	%	96,5% CI	
Anti-4	1 106	97,1	373	100	2,89	1,71	4,16
Anti-6B	1 100	65,9	372	79,0	13,12	7,53	18,28
Anti-9V	1 103	98,1	374	99,5	1,37	-0,28	2,56
Anti-14	1 100	99,5	374	99,5	-0,08	-1,66	0,71
Anti-18C	1 102	96,0	374	98,9	2,92	0,88	4,57
Anti-19F	1 104	95,4	375	99,2	3,83	1,87	5,50
Anti-23F	1 102	81,4	374	94,1	12,72	8,89	16,13

Geometrické průměry koncentrací protilátek (GMCs) proti sedmi společným sérotypům vyvolaných po základním očkování vakcínou Synflorix byly nižší než po očkování 7valentní vakcínou Prevenar. 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 vakcínou Synflorix nižší pro většinu sérotypů společných se 7valentní vakcínou Prevenar.



Ve stejné studii bylo prokázáno, že Synflorix indukuje tvorbu funkčních protilátek proti všem sedmi sérotypům vakcíny. Titru OPA  $\geq 8$  pro každý ze sérotypů společných pro obě vakcíny dosáhlo jeden měsíc po podání třetí dávky 87,7 % až 100 % jedinců očkovaných vakcínou Synflorix a 92,1 % až 100 % očkovaných vakcínou Prevenar. Rozdíl mezi oběma vakcínami v procentu jedinců s titry OPA  $\geq 8$  byl  $< 5$  % pro všechny společné sérotypy, včetně 6B a 23F. OPA geometrické průměry titrů protilátek (GMTs) po základním očkování a po posilovací dávce vyvolaných vakcínou Synflorix byly pro sedm společných sérotypů nižší než u 7valentní vakcíny Prevenar, s výjimkou sérotypu 19F.

Procento očkovaných vakcínou Synflorix, kteří dosáhli titr OPA  $\geq 8$  pro sérotypy 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 sérotypy 1 a 5 byla svou velikostí nižší než velikost odpovědi na ostatní sérotypy. Význam těchto nálezů vzhledem k protektivní účinnosti není znám. Odpověď na sérotyp 7F byla ve stejném rozmezí jako odpověď na sedm sérotypů společných pro obě vakcíny.

Rovněž bylo prokázáno, že Synflorix indukuje imunitní odpověď na zkříženě reaktivní sérotyp 19A. 48,8 % (95% CI: 42,9; 54,7) očkovaných dosáhlo titr OPA  $\geq 8$  jeden měsíc po podání posilovací dávky.

Podání čtvrté (posilovací) dávky ve druhém roce života indukovalo anamnestickou protilátkovou odpověď měřenou metodou ELISA a OPA pro vakcinační sérotypy a zkříženě reaktivní sérotyp 19A. Toto potvrzuje indukci imunitní paměti po třech dávkách základního očkování.

#### **4.2. 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 vakcíny Synflorix 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 nebo třídávkovém základním očkovacím schématu byla u dětí mladších 6 měsíců hodnocena v klinické studii.

I když nebyl významný rozdíl mezi oběma skupinami v procentech jedinců s hladinou protilátek  $\geq 0,20$   $\mu\text{g/ml}$  (ELISA), procento jedinců pro sérotypy 6B a 23F bylo nižší, než pro jiné vakcinační sérotypy (viz tabulka 7 a tabulka 8). U jedinců očkovaných dvoudávkovým základním schématem procento jedinců dosahující titrů OPA  $\geq 8$  bylo nižší ve srovnání s jedinci 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 měsících věku nižší u skupiny jedinců očkovaných dvoudávkovým základním schématem. U obou schémat očkování byla pozorována odpověď na posilovací dávku svědčící o imunologickém primingu pro každý vakcinační sérotyp (tabulka 7 a tabulka 8). Po posilovací dávce, bylo pozorováno nižší procento jedinců s titry OPA  $\geq 8$  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 7: Procento jedinců očkovaných 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 8: Procento jedinců 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**

Protilátka	$\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$ (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

Pro zkříženě reaktivní sérotyp 19A byly pozorovány podobné ELISA GMCs protilátek po základním očkování a po přeočkování 2dávkovým očkovacím schématem [0,14  $\mu\text{g/ml}$  (95% CI: 0,12; 0,17) a 0,73  $\mu\text{g/ml}$  (95% CI: 0,58; 0,92)] a pro 3dávkové schéma [0,19  $\mu\text{g/ml}$  (95% CI: 0,16; 0,24) a 0,87  $\mu\text{g/ml}$  (95% CI: 0,69; 1,11)]. Procento jedinců s titry OPA  $\geq 8$  a GMTs pozorovaných po základním očkování a po posilovací dávce bylo nižší u 2dávkového schématu, než u schématu s 3. dávkou. U obou schémat byla pozorována odpověď na posilovací dávku svědčící o imunologickém primingu.

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

#### *Imunitní paměť*

V následné studii hodnotící dvoudávkové a třídávkové základní očkovací schéma bylo demonstrováno přetrvávání protilátek ve 36 – 46 měsících věku, přičemž alespoň 83,7 % očkových jedinců, kteří obdrželi dvoudávkové základní očkování následované posilovací dávkou, zůstalo séropozitivních pro vakcinační sérotypy a pro zkříženě reaktivní sérotyp 19A. U jedinců, kteří obdrželi třídávkové základní schéma následované posilovací dávkou zůstalo alespoň 96,5 % jedinců séropozitivních pro vakcinační sérotypy a 86,4 % pro zkříženě reaktivní sérotyp 19A. Po samostatné dávce vakcíny Synflorix podané v průběhu 4. roku života, jako provokační dávce, se zvýšil násobek ELISA GMCs protilátek a OPA GMTs před očkováním a po očkování podobně u jedinců s dvoudávkovým základním schématem jako u jedinců s třídávkovým základním schématem. Tyto výsledky ukazují na imunologickou paměť u jedinců se základním očkováním u všech vakcinačních sérotypů a zkříženě reaktivního sérotypu 19A.

#### Neočkovaní kojenci a děti ve věku $\geq 7$ měsíců

Imunitní odpovědi vyvolané vakcínou Synflorix u dříve neočkovaných starších kojenců a dětí byly hodnoceny ve třech klinických studiích.

První klinická studie hodnotila imunitní odpovědi na vakcinační sérotypy a zkříženě reaktivní sérotyp 19A u dětí ve věku 7 – 11 měsíců, 12 – 23 měsíců a 2 až 5 let:

- Děti ve věku 7 – 11 měsíců byly očkovány 2 dávkami základního schématu s následnou posilovací dávkou ve druhém roce života. Imunitní odpověď po posilovací dávce byla v této věkové skupině obecně shodná s imunitní odpovědí pozorovanou po posilovací dávce u kojenců očkovanych 3 dávkami základního očkování do 6. měsíce věku.
- U dětí ve věku 12 – 23 měsíců byly imunitní odpovědi vyvolané očkováním dvěma dávkami srovnatelné s odpověďmi vyvolanými očkováním třemi dávkami u kojenců mladších 6 měsíců s výjimkou vakcinačních sérotypů 18C a 19F stejně jako sérotypu 19A, pro které byly odpovědi u dětí ve věku 12 – 23 měsíců vyšší.
- U dětí ve věku od 2 do 5 let, které obdržely 1 dávku, byly ELISA GMCs podobné u 6 vakcinačních sérotypů stejně jako u sérotypu 19A než ty, kterých bylo dosaženo po třídávkovém očkovacím schématu u kojenců mladších 6 měsíců, zatímco byly nižší po 4 vakcinačních sérotypech (sérotypy 1, 5, 14 a 23F). OPA GMT byly podobné nebo vyšší po jedné dávce než po třídávkovém očkovacím schématu u kojenců mladších 6 měsíců s výjimkou sérotypu 5.

Ve druhé klinické studii jedna dávka podaná čtyři měsíce po dvou záchytných (catch-up) dávkách dětem ve věku 12 – 20 měsíců vyvolala zřetelné zvýšení ELISA GMCs a OPA GMTs (při srovnání odpovědi před a po poslední dávce), což ukazuje, že dvě catch-up dávky obstarají odpovídající priming.

Třetí klinická studie ukázala, že podání dvou dávek v odstupu dvou měsíců se zahájením očkování ve věku 36 – 46 měsíců vedlo k vyšším koncentracím protilátek ELISA GMCs a OPA GMTs, než jaké byly pozorovány jeden měsíc po 3. dávce základního očkovacího schématu pro každý vakcinační sérotyp a pro zkříženě reaktivní sérotyp 19A. Poměr jedinců s koncentrací protilátek ELISA  $\geq 0,2$   $\mu\text{g/ml}$  nebo s titrem OPA  $\geq 8$  pro každý vakcinační sérotyp byl srovnatelný nebo vyšší v catch-up skupině, než u kojenců očkovanych třemi dávkami základního očkovacího schématu.

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 očkováním třemi dávkami základního očkování 7valentní vakcínou Prevenar. Tato studie ukázala, že imunitní odpověď na 7 sérotypů obsažených v obou vakcínách byla po posilovací dávce srovnatelná s odpovědí vyvolanou po posilovací dávce 7valentní vakcínou Prevenar. Nicméně děti, které byly v základním schématu očkovány 7valentní vakcínou Prevenar, nebyly v základním schématu očkovány proti dalším sérotypům obsaženým ve vakcíně Synflorix (1, 5 a 7F). Proto u dětí této věkové skupiny očkovanych jednou dávkou vakcíny Synflorix nelze předvídat úroveň a délku trvání ochrany proti invazivním pneumokokovým onemocněním a otitis media způsobeným těmito třemi sérotypy.

#### **4.3. 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) byla hodnocena po třídávkovém základním očkovacím schématu ve věku 2, 4, 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 % jedinců dosáhlo koncentrace protilátek ELISA  $\geq 0,2$   $\mu\text{g/ml}$ , a alespoň 81,7 % dosáhlo titrů OPA  $\geq 8$  pro každý vakcinační sérotyp, s výjimkou sérotypu 1 (alespoň 58,8 % s titrem OPA  $\geq 8$ ). Podobné GMCs a OPA GMTs protilátek

byly pozorovány u všech dětí s výjimkou snížených GMCs protilátek u sérotypů 4, 5, 9V a u zkříženě reaktivního sérotypu 19A u velmi nedonošených dětí a u sérotypu 9V u nedonošených dětí a snížených GMTs protilátek OPA u sérotypu 5 u velmi nedonošených dětí. Klinická významnost těchto rozdílů není známa.

Jeden měsíc po posilovací dávce se zvýšily hladiny ELISA GMCs a OPA GMTs protilátek u každého vakcinačního sérotypu a u zkříženě reaktivního sérotypu 19A, toto svědčí pro imunologickou paměť. Byly pozorovány podobné GMCs a OPA GMTs protilátek u všech dětí s výjimkou nižšího OPA GMTs u sérotypu 5 u velmi nedonošených dětí. Celkově, u každého vakcinačního sérotypu alespoň 97,6 % jedinců dosáhlo koncentrace protilátek ELISA  $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$  a alespoň 91,9 % dosáhlo titrů OPA  $\geq 8$ .

Evropská agentura pro léčivé přípravky pozdržela závazek podání výsledků studií s vakcínou Synflorix u jednoho nebo více podsouborů pediatrické populace u onemocnění vyvolaných *Streptococcus pneumoniae* a u akutního zánětu středního ucha vyvolaného *Haemophilus influenzae* (viz bod 4.2 informace pro použití u dětí).

## **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 11valentní vakcínou, odpovídající svým složením vakcíně Synflorix 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 nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými 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.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

## **6.5 Druh obalu a obsah 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 protřepáním a po protřepání vizuálně zkontrolován na přítomnost cizorodých částic a/nebo na změnu vzhledu. Jestliže svým vzhledem nevyhovuje, je třeba vakcínu 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.

Veškerý nepoužitý léčivý 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. března 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 21. února 2014

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE  
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A  
ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Názvy a adresy výrobců biologické léčivé látky

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

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

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

GlaxoSmithKline Biologicals  
10, Tuas South Avenue 8  
Singapore 637421  
Singapore

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

- **Úřední propouštění šarží**

Podle článku 114 směrnice 2001/83/ES bude úřední propouštění šarží provádět některá státní laboratoř nebo laboratoř k tomuto účelu určená.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Držitel rozhodnutí o registraci dále předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.



**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU  
PAPÍROVÁ KRABÍČKA S PŘEDPLNĚNOU INJEKČNÍ STŘÍKAČKOU S NEBO BEZ  
JEHLY, VE VELIKOSTI BALENÍ PO 1, 10, 50**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

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

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje 1 mikrogram polysacharidu sérotypů 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 a 23F, a 3 mikrogramy sérotypů 4, 18C a 19F.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Chlorid sodný  
Voda na injekci

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Injekční suspenze

1 předplněná injekční stříkačka  
1 dávka (0,5 ml)

10 předplněných injekčních stříkaček  
10x 1 dávka (0,5 ml)

1 předplněná injekční stříkačka + 1 jehla  
1 dávka (0,5 ml)

10 předplněných injekčních stříkaček + 10 jehel  
10x 1 dávka (0,5 ml)

1 předplněná injekční stříkačka + 2 jehly  
1 dávka (0,5 ml)

50 předplněných injekčních stříkaček  
50x 1 dávka (0,5 ml)

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Intramuskulární podání.  
Vakcínu je třeba aplikovat po dosažení pokojové teploty.  
Před použitím dobře protřepat.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

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

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Všechny nepoužité přípravky nebo odpady musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/09/508/001 – 1 předplněná injekční stříkačka bez jehly  
EU/1/09/508/002 – 10 předplněných injekčních stříkaček bez jehly  
EU/1/09/508/003 – 1 předplněná injekční stříkačka s 1 jehlou  
EU/1/09/508/004 – 10 předplněných injekčních stříkaček s 10 jehlami  
EU/1/09/508/005 – 1 předplněná injekční stříkačka s 2 jehlami  
EU/1/09/508/010 – 50 předplněných injekčních stříkaček bez jehly

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Synflorix injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce  
i.m.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

1 dávka (0,5 ml)

**6. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU  
INJEKČNÍ LAHVIČKA , VE VELIKOSTI BALENÍ PO 1, 10 NEBO 100**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Synflorix injekční suspenze  
Pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (adsorbovaná)

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje 1 mikrogram polysacharidu  
sérotypů 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 a 23F, a 3 mikrogramy sérotypů 4, 18C a 19F.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Chlorid sodný  
Voda na injekci

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Injekční suspenze

1 injekční lahvička  
1 dávka (0,5 ml)

10 injekčních lahviček  
10x 1 dávka (0,5 ml)

100 injekčních lahviček  
100x 1 dávka (0,5 ml)

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Intramuskulární podání.  
Vakcínu je třeba aplikovat po dosažení pokojové teploty.  
Před použitím dobře protřepat.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN  
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

#### **9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

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

#### **10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Všechny nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

#### **11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgique

#### **12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/09/508/006 – 1 injekční lahvička

EU/1/09/508/007 – 10 injekčních lahviček

EU/1/09/508/008 – 100 injekčních lahviček

#### **13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.š.:

#### **14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

#### **15. NÁVOD K POUŽITÍ**

#### **16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**INJEKČNÍ LAHVIČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Synflorix injekční suspenze  
i.m.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

1 dávka (0,5 ml)

**6. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU  
VÍCEDÁVKOVÁ INJEKČNÍ LAHVIČKA (2 DÁVKY), VE VELIKOSTI BALENÍ PO 100**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

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

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje 1 mikrogram polysacharidu  
sérotypů 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 a 23F, a 3 mikrogramy sérotypů 4, 18C a 19F.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Chlorid sodný  
voda na injekci

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Injekční suspenze

100 VÍCEDÁVKOVÝCH injekčních lahviček (2 dávky v 1 injekční lahvičce; 1 dávka = 0,5 ml)

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Intramuskulární podání.  
Vakcínu je třeba aplikovat po dosažení pokojové teploty.  
Před použitím dobře protřepat.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN  
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

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

**Po prvním otevření musí být vakcína během 6 hodin aplikována.**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Všechny nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/09/508/009

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**VÍCEDÁVKOVÁ INJEKČNÍ LAHVIČKA (2 DÁVKY)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Synflorix injekce  
i.m.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

2 dávky (1 dávka = 0,5 ml)

**6. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: informace pro uživatele

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

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než bude Vaše dítě očkováno touto vakcínou, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tato vakcína byla předepsána výhradně Vašemu dítěti. Nedávejte ji žádné další osobě.
- Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je vakcína Synflorix a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než bude Vaše dítě očkováno vakcínou Synflorix
3. Jak se vakcína Synflorix podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak vakcínu Synflorix uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je vakcína Synflorix a k čemu se používá

Vakcína Synflorix je pneumokoková konjugovaná vakcína. Tuto vakcínu bude lékař nebo zdravotní sestra aplikovat Vašemu dítěti formou injekce.

**Vakcína Synflorix pomáhá ochránit Vaše dítě, které je ve věku od 6 týdnů až do 5 let, před:** bakterií zvanou *Streptococcus pneumoniae*. Tato bakterie může způsobit těžká onemocnění včetně zánětu mozkových blan, sepse a bakteriémie (infekce krevního řečiště), stejně jako zánět středního ucha nebo zápal plic.

#### Jak Synflorix účinkuje

Vakcína Synflorix vyvolá v těle tvorbu protilátek. Protilátky jsou součástí imunitního systému, který ochrání Vaše dítě před těmito nemocemi.

#### 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než bude Vaše dítě očkováno vakcínou Synflorix

##### Nepodávejte vakcínu Synflorix:

- Pokud Vaše dítě mělo dříve jakoukoli alergickou reakci (je přecitlivělé) na léčivou látku nebo na jakoukoli další pomocnou látku této vakcíny (které jsou vyjmenovány v bodě 6). Příznaky alergické reakce mohou být svědivá kožní vyrážka, dušnost a otok obličeje nebo jazyka.
- Pokud má Vaše dítě závažné infekční onemocnění s horečkou (vyšší než 38 °C). V tom případě je třeba očkování odložit do doby, kdy se Vaše dítě bude cítit lépe. Mírná infekce, jako je například nachlazení, by neměla být překážkou očkování. Nicméně, nejdříve se poraďte se svým lékařem.

Pokud se Vašeho dítěte výše uvedené týká, nesmí být vakcína Synflorix podána. Pokud si nejste jist(a), poraďte se před očkováním Vašeho dítěte vakcínou Synflorix se svým lékařem nebo lékárníkem.

#### Upozornění a opatření:

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud:

- má Vaše dítě problémy se srážením krve nebo se mu snadno tvoří krevní podlitiny.

U dětí od 2 let věku při každém injekčním podávání léčiva nebo i před ním může dojít k mdlobám, proto informujte lékaře nebo zdravotní sestru, pokud Vaše dítě již někdy při injekci omdlelo.

Podobně jako jiné vakcíny, nemusí vakcína Synflorix plně ochránit všechny očkované jedince.

Vakcína Synflorix chrání pouze před infekcí vyvolanou bakteriemi, proti kterým byla vakcína vyvinuta.

U dětí s oslabeným imunitním systémem (například s HIV infekcí nebo s imunosupresivní léčbou) nemusí být dosaženo plného účinku vakcíny Synflorix.

Pokud si nejste jist(a), poradte se před očkováním se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Další léčivé přípravky a Synflorix**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které Vaše dítě užívá nebo v nedávné době užívalo, nebo mohlo užívat a to i o lécích, které dostalo bez lékařského předpisu nebo o tom, jestli v nedávné době dostalo jakoukoli jinou vakcínu. Vakcína Synflorix nemusí být plně účinná, pokud Vaše dítě užívá léky, které mají vliv na zvládnutí infekce imunitním systémem.

Vakcína Synflorix může být podána současně s jinými dětskými vakcínami, jako například s vakcínou proti záškrtu, tetanu, černému (dávivému) kašli, *Haemophilus influenzae* typu b, dětské obrně (perorální nebo inaktivovaná vakcína), hepatitidě B, spalničkám, příušnicím a zarděnkám, planým neštovicím, s perorální vakcínou proti rotaviru stejně jako s konjugovanou vakcínou proti meningokokům séroskupiny C a séroskupin A, C, W-135, Y. Jednotlivé injekce jednotlivých vakcín musí být aplikovány do různých míst.

Váš lékař Vás může požádat, abyste svému dítěti před očkováním nebo ihned po očkování vakcínou Synflorix podal(a) léčivý přípravek snižující horečku (jako je paracetamol). To může pomoci zmírnit některé nežádoucí účinky (horečnaté reakce) vakcíny Synflorix. Nicméně, pokud Vaše dítě obdrží paracetamol před očkováním nebo ihned po očkování vakcínou Synflorix, získané hladiny protilátek mohou být mírně sníženy. Není známo, zda má snížení hladin protilátek dopad na ochranu proti pneumokokovým onemocněním.

### **Synflorix obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) na dávku, to znamená, že je v podstatě „sodíku prostý“.

## **3. Jak se vakcína Synflorix podává**

### **Způsob podání**

Vakcína Synflorix se aplikuje do svalu formou injekce. Obvykle se aplikuje do stehna nebo horní části paže.

### **Dávkování**

Vaše dítě (ve věku od 6 týdnů do 6 měsíců) bude očkováno ve čtyřdávkovém očkovacím schématu na základě oficiálních doporučení nebo může Váš lékař použít i alternativní schéma. Je důležité poslouchat rady Vašeho lékaře nebo zdravotní sestry, aby Vaše dítě dokončilo celé očkovací schéma.

- Mezi jednotlivými dávkami musí být rozmezí alespoň jednoho měsíce s výjimkou poslední injekce, která bude podána alespoň 6 měsíců po třetí dávce.
- První dávka může být podána po dovršení 6 týdnů věku.
- Váš lékař Vás bude informovat, kdy je třeba se dostavit k aplikaci další dávky.

Předčasně narozené děti (narozené po 27. týdnu a dříve než ve 37. týdnu těhotenství)  
Vašemu dítěti (ve věku od 2 měsíců do 6 měsíců) budou podány 3 dávky formou injekce, mezi každou dávkou bude časový odstup alespoň jednoho měsíce. Vaše dítě obdrží posilovací dávku v odstupu alespoň šesti měsíců po poslední injekci.

Kojencům ve věku od 7 do 11 měsíců budou podány 2 dávky, přičemž druhá dávka bude podána nejdříve za jeden měsíc po podání první dávky. Třetí dávka bude podána během druhého roku života, a to nejdříve za 2 měsíce od podání předchozí dávky.

Malým dětem ve věku od 12 měsíců do 5 let budou podány 2 dávky. Druhá dávka bude podána nejdříve za 2 měsíce od podání první dávky.

#### **Jestliže jste se zapomněl(a) dostavit k aplikaci dávky**

Pokud Vaše dítě vynechá aplikaci dávky, je třeba domluvit další návštěvu. Proto se poraďte s lékařem o dalším postupu, jak Vaše dítě ochránit.

#### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. U tohoto přípravku se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky:

**Velmi časté** (mohou se objevit u více než 1 z 10 dávek vakcíny)

- bolest, zarudnutí nebo otok v místě vpichu vakcíny
- horečka 38 °C a vyšší;
- ospalost;
- podrážděnost;
- ztráta chuti k jídlu.

**Časté** (mohou se objevit až u 1 z 10 dávek vakcíny)

- zatvrdnutí v místě vpichu vakcíny.

**Méně časté** (mohou se objevit až u 1 ze 100 dávek vakcíny)

- svědění, podlitina, krvácení nebo malý otok v místě vpichu vakcíny;
- pocit na zvracení, průjem nebo nevolnost (zvracení);
- neobvyklý pláč;
- přechodná zástava dýchání (apnoe), pokud se dítě narodilo nedonošené (před nebo ve 28. týdnu těhotenství);
- bolest hlavy;
- kožní vyrážka;
- difusní otok končetiny, do které byla podána injekce, někdy zasahující přiléhající kloub;
- kopřivka.

**Vzácné** (mohou se objevit až u 1 z 1 000 dávek vakcíny)

- křeče bez teploty nebo křeče z horečky;
- alergické reakce jako kožní alergie;
- kolaps (náhlý nástup svalové ochablosti), období bezvědomí nebo ztráty kontaktu s okolím a bledost nebo namodralé zbarvení kůže.

**Velmi vzácné** (mohou se objevit až u 1 z 10 000 dávek vakcíny)



- závažné alergické reakce, které se mohou projevit:
  - vystupující a svědivou vyrážkou (kopřivka);
  - otokem, někdy tváře nebo úst (angioedém), vedoucím k obtížnému dýchání;
  - kolapsem.

Tyto reakce se obvykle vyskytnou před opuštěním ordinace lékaře. Nicméně, pokud se u Vašeho dítěte vyskytnou některé z těchto příznaků, ihned kontaktujte lékaře.

- Kawasakiho nemoc (hlavními příznaky onemocnění jsou například: horečka, kožní vyrážka, zduření lymfatických uzlin, zánět a zarudnutí sliznic dutiny ústní a krku).

Posilovací dávka vakcíny Synflorix může zvýšit riziko nežádoucích účinků.

U dětí ve věku > 12 měsíců se riziko bolesti v místě podání injekce může zvýšit se zvyšujícím se věkem.

U těžce nedonošených dětí (narozených před nebo ve 28. týdnu těhotenství) se mohou 2. až 3. den po očkování objevit pauzy mezi jednotlivými dechy, které jsou delší než normálně.

### Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak vakcínu Synflorix uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
- Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Chraňte před mrazem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co vakcína Synflorix obsahuje

- Léčivými látkami jsou:

1 dávka (0,5 ml) obsahuje:

Pneumococcale polysaccharidum serotypus 1 <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 4 <sup>1,2</sup>	3 mikrogramy
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 5 <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 6B <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 7F <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 9V <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 14 <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 18C <sup>1,3</sup>	3 mikrogramy
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 19F <sup>1,4</sup>	3 mikrogramy
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 23F <sup>1,2</sup>	1 mikrogram

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

- Pomocnými látkami jsou: chlorid sodný a voda na injekci.

### **Jak vakcína Synflorix vypadá a co obsahuje toto balení**

- Injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce.
- Vakcína Synflorix je zakalená bílá suspenze.
- Vakcína Synflorix je dostupná v předplněných injekčních stříkačkách s jehlami nebo bez jehel v baleních po 1, 10 nebo 50 předplněných injekčních stříkačkách.
- Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

ГлаксосмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd  
Tel: + 356 21 238131

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00  
firmapost@gsk.no

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.  
Sími: +354 530 3700

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel:+ 39 04 59 21 81 11

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.  
Tel: + 43 1 970 75-0  
at.info@gsk.com

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK  
Tel: + 44 (0)808 100 9997  
customercontactuk@gsk.com

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována  
Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>  
Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

---

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:

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 protřepáním a po protřepání vizuálně zkontrolován na přítomnost cizorodých částic a/nebo na změnu vzhledu. Jestliže svým vzhledem nevyhovuje, je třeba vakcínu vyřadit.

Vakcínu je třeba aplikovat po dosažení pokojové teploty.

Obsah předplněné injekční stříkačky musí být před aplikací dobře protřepán.

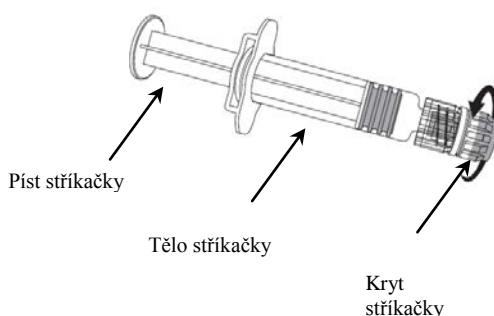
Vakcína je určena pouze k intramuskulárnímu podání. Vakcína nesmí být aplikována do žíly.

Je-li vakcína Synflorix podávána současně s dalšími vakcínami, je vhodné aplikovat jednotlivé vakcíny do různých míst.

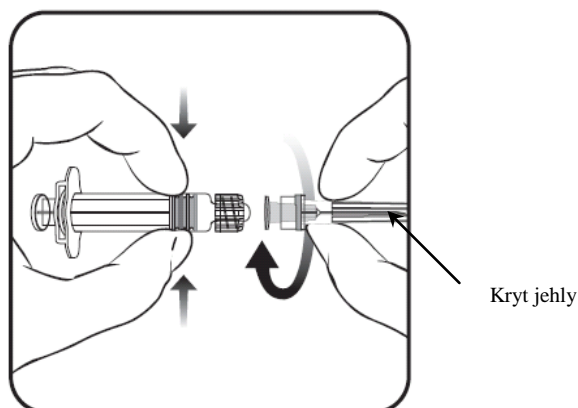
Vakcína Synflorix nesmí být smíšena s dalšími vakcínami.

#### 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.

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

## Příbalová informace: informace pro uživatele

### Synflorix injekční suspenze

Pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (adsorbovaná)

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než bude Vaše dítě očkováno touto vakcínou, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tato vakcína byla předepsána výhradně Vašemu dítěti. Nedávejte ji žádné další osobě.
- Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

**Co naleznete v této příbalové informaci:**

1. Co je vakcína Synflorix a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než bude Vaše dítě očkováno vakcínou Synflorix
3. Jak se vakcína Synflorix podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak vakcínu Synflorix uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je vakcína Synflorix a k čemu se používá

Vakcína Synflorix je pneumokoková konjugovaná vakcína. Tuto vakcínu bude lékař nebo zdravotní sestra aplikovat Vašemu dítěti formou injekce.

**Vakcína Synflorix pomáhá ochránit Vaše dítě, které je ve věku od 6 týdnů až do 5 let, před:** bakterií zvanou *Streptococcus pneumoniae*. Tato bakterie může způsobit těžká onemocnění včetně zánětu mozkových blan, sepse a bakteriémie (infekce krevního řečiště), stejně jako zánět středního ucha nebo zápal plic.

#### Jak Synflorix účinkuje

Vakcína Synflorix vyvolá v těle tvorbu protilátek. Protilátky jsou součástí imunitního systému, který ochrání Vaše dítě před těmito nemocemi.

#### 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než bude Vaše dítě očkováno vakcínou Synflorix

**Nepodávejte vakcínu Synflorix:**

- Pokud Vaše dítě mělo dříve jakoukoli alergickou reakci (je přecitlivělé) na léčivou látku nebo na jakoukoli další pomocnou látku této vakcíny (které jsou vyjmenovány v bodě 6). Příznaky alergické reakce mohou být svědivá kožní vyrážka, dušnost a otok obličeje nebo jazyka.
- Pokud má Vaše dítě závažné infekční onemocnění s horečkou (vyšší než 38 °C). V tom případě je třeba očkování odložit do doby, kdy se Vaše dítě bude cítit lépe. Mírná infekce, jako je například nachlazení, by neměla být překážkou očkování. Nicméně, nejdříve se poraďte se svým lékařem.

Pokud se Vašeho dítěte výše uvedené týká, nesmí být vakcína Synflorix podána. Pokud si nejste jist(a), poraďte se před očkováním Vašeho dítěte vakcínou Synflorix se svým lékařem nebo lékárníkem.

## **Upozornění a opatření:**

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud:

- má Vaše dítě problémy se srážením krve nebo se mu snadno tvoří krevní podlitiny.

U dětí od 2 let věku při každém injekčním podávání léčiva nebo i před ním může dojít k mdlobám, proto informujte lékaře nebo zdravotní sestru, pokud Vaše dítě již někdy při injekci omdlelo.

Podobně jako jiné vakcíny, nemusí vakcína Synflorix plně ochránit všechny očkované jedince.

Vakcína Synflorix chrání pouze před infekcí vyvolanou bakteriemi, proti kterým byla vakcína vyvinuta.

U dětí s oslabeným imunitním systémem (například s HIV infekcí nebo s imunosupresivní léčbou) nemusí být dosaženo plného účinku vakcíny Synflorix.

Pokud si nejste jist(a), poradte se před očkováním se svým lékařem nebo lékárníkem.

## **Další léčivé přípravky a Synflorix**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které Vaše dítě užívá nebo v nedávné době užívalo, nebo mohlo užívat a to i o lécích, které dostalo bez lékařského předpisu nebo o tom, jestli v nedávné době dostalo jakoukoli jinou vakcínu. Vakcína Synflorix nemusí být plně účinná, pokud Vaše dítě užívá léky, které mají vliv na zvládnutí infekce imunitním systémem.

Vakcína Synflorix může být podána současně s jinými dětskými vakcínami, jako například s vakcínou proti záškrtu, tetanu, černému (dávivému) kašli, *Haemophilus influenzae* typu b, dětské obrně (perorální nebo inaktivovaná vakcína), hepatitidě B, spalničkám, příušnicím a zarděnkám, planým neštovicím, s perorální vakcínou proti rotaviru stejně jako s konjugovanou vakcínou proti meningokokům séro skupiny C a séro skupin A, C, W-135, Y. Jednotlivé injekce jednotlivých vakcín musí být aplikovány do různých míst.

Váš lékař Vás může požádat, abyste svému dítěti před očkováním nebo ihned po očkování vakcínou Synflorix podal(a) léčivý přípravek snižující horečku (jako je paracetamol). To může pomoci zmírnit některé nežádoucí účinky (horečnaté reakce) vakcíny Synflorix. Nicméně, pokud Vaše dítě obdrží paracetamol před očkováním nebo ihned po očkování vakcínou Synflorix, získané hladiny protilátek mohou být mírně sníženy. Není známo, zda má snížení hladin protilátek dopad na ochranu proti pneumokokovým onemocněním.

## **Synflorix obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) na dávku, to znamená, že je v podstatě „sodíku prostý“.

## **3. Jak se vakcína Synflorix podává**

### **Způsob podání**

Vakcína Synflorix se aplikuje do svalu formou injekce. Obvykle se aplikuje do stehna nebo horní části paže.

### **Dávkování**

Vaše dítě (ve věku od 6 týdnů do 6 měsíců) bude očkováno ve čtyřdávkovém očkovacím schématu na základě oficiálních doporučení nebo může Váš lékař použít i alternativní schéma. Je důležité poslouchat rady Vašeho lékaře nebo zdravotní sestry, aby Vaše dítě dokončilo celé očkovací schéma.

- Mezi jednotlivými dávkami musí být rozmezí alespoň jednoho měsíce s výjimkou poslední injekce, která bude podána alespoň 6 měsíců po třetí dávce.
- První dávka může být podána po dovršení 6 týdnů věku.
- Váš lékař Vás bude informovat, kdy je třeba se dostavit k aplikaci další dávky.

Předčasně narozené děti (narozené po 27. týdnu a dříve než ve 37. týdnu těhotenství)  
Vašemu dítěti (ve věku od 2 měsíců do 6 měsíců) budou podány 3 dávky formou injekce, mezi každou dávkou bude časový odstup alespoň jednoho měsíce. Vaše dítě obdrží posilovací dávku v odstupu alespoň šesti měsíců po poslední injekci.

Kojencům ve věku od 7 do 11 měsíců budou podány 2 dávky, přičemž druhá dávka bude podána nejdříve za jeden měsíc po podání první dávky. Třetí dávka bude podána během druhého roku života, a to nejdříve za 2 měsíce od podání předchozí dávky.

Malým dětem ve věku od 12 měsíců do 5 let budou podány 2 dávky. Druhá dávka bude podána nejdříve za 2 měsíce od podání první dávky.

### **Jestliže jste se zapomněl(a) dostavit k aplikaci dávky**

Pokud Vaše dítě vynechá aplikaci dávky, je třeba domluvit další návštěvu. Proto se poraďte s lékařem o dalším postupu, jak Vaše dítě ochránit.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. U tohoto přípravku se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky:

**Velmi časté** (mohou se objevit u více než 1 z 10 dávek vakcíny)

- bolest, zarudnutí nebo otok v místě vpichu vakcíny;
- horečka 38 °C a vyšší;
- ospalost;
- podrážděnost;
- ztráta chuti k jídlu.

**Časté** (mohou se objevit až u 1 z 10 dávek vakcíny)

- zatvrdnutí v místě vpichu vakcíny.

**Méně časté** (mohou se objevit až u 1 ze 100 dávek vakcíny):

- svědění, podlitina, krvácení nebo malý otok v místě vpichu vakcíny;
- pocit na zvracení, průjem nebo nevolnost (zvracení);
- neobvyklý pláč;
- přechodná zástava dýchání (apnoe), pokud se dítě narodilo nedonošené (před nebo ve 28. týdnu těhotenství);
- bolest hlavy;
- kožní vyrážka;
- difúzní otok končetiny, do které byla podána injekce, někdy zasahující přiléhající kloub;
- kopřivka.

**Vzácné** (mohou se objevit až u 1 z 1 000 dávek vakcíny)

- křeče bez teploty nebo křeče z horečky;
- alergické reakce jako kožní alergie;
- kolaps (náhlý nástup svalové ochablosti), období bezvědomí nebo ztráty kontaktu s okolím a bledost nebo namodralé zbarvení kůže.

**Velmi vzácné** (mohou se objevit až u 1 z 10 000 dávek vakcíny)

- závažné alergické reakce, které se mohou projevit:
  - vystupující a svědivou vyrážkou (kopřivka);
  - otokem, někdy tváře nebo úst (angioedém), vedoucím k obtížnému dýchání;
  - kolapsem.

Tyto reakce se obvykle vyskytnou před opuštěním ordinace lékaře. Nicméně, pokud se u Vašeho dítěte vyskytnou některé z těchto příznaků, ihned kontaktujte lékaře.

- Kawasakiho nemoc (hlavními příznaky onemocnění jsou například: horečka, kožní vyrážka, zduření lymfatických uzlin, zánět a zarudnutí sliznic dutiny ústní a krku).

Posilovací dávka vakcíny Synflorix může zvýšit riziko nežádoucích účinků.

U dětí ve věku > 12 měsíců se riziko bolesti v místě podání injekce může zvýšit se zvyšujícím se věkem.

U těžce nedonošených dětí (narozených před nebo ve 28. týdnu těhotenství) se mohou 2. až 3. den po očkování objevit pauzy mezi jednotlivými dechy, které jsou delší než normálně.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak vakcínu Synflorix uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí

- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
- Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Chraňte před mrazem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co vakcína Synflorix obsahuje**

- Léčivými látkami jsou:

1 dávka (0,5 ml) obsahuje:

Pneumococcale polysaccharidum serotypus 1 <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 4 <sup>1,2</sup>	3 mikrogramy
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 5 <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 6B <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 7F <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 9V <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 14 <sup>1,2</sup>	1 mikrogram



Pneumococcale polysaccharidum serotypus 18C <sup>1,3</sup>	3 mikrogramy
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 19F <sup>1,4</sup>	3 mikrogramy
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 23F <sup>1,2</sup>	1 mikrogram

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

- Pomocnými látkami jsou: chlorid sodný a voda na injekci

### Jak vakcína Synflorix vypadá a co obsahuje toto balení

- Injekční suspenze.
- Vakcína Synflorix je zakalená bílá suspenze.
- Vakcína Synflorix je dostupná v injekčních lahvičkách v baleních po 1, 10 nebo 100 injekčních lahvičkách.
- Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ

#### **Lietuva**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd  
Tel: + 356 21 238131

#### **Nederland**

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

#### **Norge**

GlaxoSmithKline AS

Tel: +372 667 6900  
estonia@gsk.com

#### **Ελλάδα**

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

#### **España**

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

#### **France**

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

#### **Hrvatska**

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

#### **Ireland**

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

#### **Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.  
Sími: +354 530 3700

#### **Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel:+ 39 04 59 21 81 11

#### **Κύπρος**

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

#### **Latvija**

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

Tlf: + 47 22 70 20 00  
firmapost@gsk.no

#### **Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.  
Tel: + 43 1 970 75-0  
at.info@gsk.com

#### **Polska**

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

#### **Portugal**

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

#### **România**

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

#### **Slovenija**

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

#### **Slovenská republika**

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

#### **Suomi/Finland**

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

#### **Sverige**

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

#### **United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK  
Tel: + 44 (0)808 100 9997  
customercontactuk@gsk.com

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

#### **Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:

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 protřepáním a po protřepání vizuálně zkontrolován na přítomnost cizorodých částic a/nebo na změnu vzhledu. Jestliže svým vzhledem nevyhovuje, je třeba vakcínu vyřadit.

Vakcínu je třeba aplikovat po dosažení pokojové teploty.

Obsah injekční lahvičky musí být před aplikací dobře protřepán.

Vakcína je určena pouze k intramuskulárnímu podání. Vakcína nesmí být aplikována do žíly.

Je-li vakcína Synflorix podávána současně s dalšími vakcínami, je vhodné aplikovat jednotlivé vakcíny do různých míst.

Vakcína Synflorix nesmí být smíšena s dalšími vakcínami. Po natažení dávky vakcíny do stříkačky musí být jehla, která byla k natažení použita, nahrazena jehlou vhodnou k intramuskulární injekci.

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

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Synflorix injekční suspenze, vícedávková**

Pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (adsorbovaná)

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než bude Vaše dítě očkováno touto vakcínou, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tato vakcína byla předepsána výhradně Vašemu dítěti. Nedávejte ji žádné další osobě.
- Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

**Co naleznete v této příbalové informaci:**

1. Co je vakcína Synflorix a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než bude Vaše dítě očkováno vakcínou Synflorix
3. Jak se vakcína Synflorix podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak vakcínu Synflorix uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je vakcína Synflorix a k čemu se používá**

Vakcína Synflorix je pneumokoková konjugovaná vakcína. Tuto vakcínu bude lékař nebo zdravotní sestra aplikovat Vašemu dítěti formou injekce.

**Vakcína Synflorix pomáhá ochránit Vaše dítě, které je ve věku od 6 týdnů až do 5 let, před:** bakterií, zvanou *Streptococcus pneumoniae*. Tato bakterie může způsobit těžká onemocnění včetně zánětu mozkových blan, sepse a bakteriémie (infekce krevního řečiště), stejně jako zánět středního ucha nebo zápal plic.

#### **Jak Synflorix účinkuje**

Vakcína Synflorix vyvolá v těle tvorbu protilátek. Protilátky jsou součástí imunitního systému, který ochrání Vaše dítě před těmito nemocemi.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než bude Vaše dítě očkováno vakcínou Synflorix**

**Nepodávejte vakcínu Synflorix:**

- Pokud Vaše dítě mělo dříve jakoukoli alergickou reakci (je přecitlivělé) na léčivou látku nebo na jakoukoli další pomocnou látku této vakcíny (které jsou vyjmenovány v bodě 6). Příznaky alergické reakce mohou být svědivá kožní vyrážka, dušnost a otok obličeje nebo jazyka.
- Pokud má Vaše dítě závažné infekční onemocnění s horečkou (vyšší než 38 °C). V tom případě je třeba očkování odložit do doby, kdy se Vaše dítě bude cítit lépe. Mírná infekce, jako je například nachlazení, by neměla být překážkou očkování. Nicméně, nejdříve se poraďte se svým lékařem.

Pokud se Vašeho dítěte výše uvedené týká, nesmí být vakcína Synflorix podána. Pokud si nejste jist(a), poraďte se před očkováním Vašeho dítěte vakcínou Synflorix se svým lékařem nebo lékárníkem.

## **Upozornění a opatření:**

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud:

- má Vaše dítě problémy se srážením krve nebo se mu snadno tvoří krevní podlitiny.

U dětí od 2 let věku při každém injekčním podávání léčiva nebo i před ním může dojít k mdlobám, proto informujte lékaře nebo zdravotní sestru, pokud Vaše dítě již někdy při injekci omdlelo.

Podobně jako jiné vakcíny, nemusí vakcína Synflorix plně ochránit všechny očkované jedince.

Vakcína Synflorix chrání pouze před infekcí vyvolanou bakteriemi, proti kterým byla vakcína vyvinuta.

U dětí s oslabeným imunitním systémem (například s HIV infekcí nebo s imunosupresivní léčbou) nemusí být dosaženo plného účinku vakcíny Synflorix.

Pokud si nejste jist(a), poradte se před očkováním se svým lékařem nebo lékárníkem.

## **Další léčivé přípravky a Synflorix**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které Vaše dítě užívá nebo v nedávné době užívalo, nebo mohlo užívat a to i o lécích, které dostalo bez lékařského předpisu nebo o tom, jestli v nedávné době dostalo jakoukoli jinou vakcínu. Vakcína Synflorix nemusí být plně účinná, pokud Vaše dítě užívá léky, které mají vliv na zvládnutí infekce imunitním systémem.

Vakcína Synflorix může být podána současně s jinými dětskými vakcínami, jako například s vakcínou proti záškrtu, tetanu, černému (dávivému) kašli, *Haemophilus influenzae* typu b, dětské obrně (perorální nebo inaktivovaná vakcína), hepatitidě B, spalničkám, příušnicím a zarděnkám, planým neštovicím, s perorální vakcínou proti rotaviru stejně jako s konjugovanou vakcínou proti meningokokům séro skupiny C a séro skupin A, C, W-135, Y. Jednotlivé injekce jednotlivých vakcín musí být aplikovány do různých míst.

Váš lékař Vás může požádat, abyste svému dítěti před očkováním nebo ihned po očkování vakcínou Synflorix podal(a) léčivý přípravek snižující horečku (jako je paracetamol). To může pomoci zmírnit některé nežádoucí účinky (horečnaté reakce) vakcíny Synflorix. Nicméně, pokud Vaše dítě obdrží paracetamol před očkováním nebo ihned po očkování vakcínou Synflorix, získané hladiny protilátek mohou být mírně sníženy. Není známo, zda má snížení hladin protilátek dopad na ochranu proti pneumokokovým onemocněním.

## **Synflorix obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) na dávku, to znamená, že je v podstatě „sodíku prostý“.

## **3. Jak se vakcína Synflorix podává**

### **Způsob podání**

Vakcína Synflorix se aplikuje do svalu formou injekce. Obvykle se aplikuje do stehna nebo horní části paže.

### **Dávkování**

Vaše dítě (ve věku od 6 týdnů do 6 měsíců) bude očkováno ve čtyřdávkovém očkovacím schématu na základě oficiálních doporučení nebo může Váš lékař použít i alternativní schéma. Je důležité poslouchat rady Vašeho lékaře nebo zdravotní sestry, aby Vaše dítě dokončilo celé očkovací schéma.

- Mezi jednotlivými dávkami musí být rozmezí alespoň jednoho měsíce s výjimkou poslední injekce, která bude podána alespoň 6 měsíců po třetí dávce.
- První dávka může být podána po dovršení 6 týdnů věku.
- Váš lékař Vás bude informovat, kdy je třeba se dostavit k aplikaci další dávky.

Předčasně narozené děti (narozené po 27. týdnu a dříve než ve 37. týdnu těhotenství)  
Vašemu dítěti (ve věku od 2 měsíců do 6 měsíců) budou podány 3 dávky formou injekce, mezi každou dávkou bude časový odstup alespoň jednoho měsíce. Vaše dítě obdrží posilovací dávku v odstupu alespoň šesti měsíců po poslední injekci.

Kojencům ve věku od 7 do 11 měsíců budou podány 2 dávky, přičemž druhá dávka bude podána nejdříve za jeden měsíc po podání první dávky. Třetí dávka bude podána během druhého roku života, a to nejdříve za 2 měsíce od podání předchozí dávky.

Malým dětem ve věku od 12 měsíců do 5 let budou podány 2 dávky. Druhá dávka bude podána nejdříve za 2 měsíce od podání první dávky.

#### **Jestliže jste se zapomněl(a) dostavit k aplikaci dávky**

Pokud Vaše dítě vynechá aplikaci dávky, je třeba domluvit další návštěvu. Proto se poraďte s lékařem o dalším postupu, jak Vaše dítě ochránit.

#### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. U tohoto přípravku se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky:

**Velmi časté** (mohou se objevit u více než 1 z 10 dávek vakcíny)

- bolest, zarudnutí nebo otok v místě vpichu vakcíny;
- horečka 38 °C a vyšší;
- ospalost;
- podrážděnost;
- ztráta chuti k jídlu.

**Časté** (mohou se objevit až u 1 z 10 dávek vakcíny)

- zatvrdnutí v místě vpichu vakcíny.

**Méně časté** (mohou se objevit až 1x ze 100 dávek vakcíny)

- svědění, podlitina, krvácení nebo malý otok v místě vpichu vakcíny;
- pocit na zvracení, průjem nebo nevolnost (zvracení);
- neobvyklý pláč;
- přechodná zástava dýchání (apnoe), pokud se dítě narodilo nedonošené (před nebo ve 28. týdnu těhotenství);
- bolest hlavy;
- kožní vyrážka;
- difusní otok končetiny, do které byla podána injekce, někdy zasahující přiléhající kloub;
- kopřivka.

**Vzácné** (mohou se objevit až u 1 z 1 000 dávek vakcíny)

- křeče bez teploty nebo křeče z horečky;
- alergické reakce jako kožní alergie;
- kolaps (náhlý nástup svalové ochablosti), období bezvědomí nebo ztráty kontaktu s okolím a bledost nebo namodralé zbarvení kůže.

**Velmi vzácné** (mohou se objevit až u 1 z 10 000 dávek vakcíny)

- závažné alergické reakce, které se mohou projevit:
  - vystupující a svědivou vyrážkou (kopřivka);
  - otokem, někdy tváře nebo úst (angioedém), vedoucím k obtížnému dýchání;
  - kolapsem.

Tyto reakce se obvykle vyskytnou před opuštěním ordinace lékaře. Nicméně, pokud se u Vašeho dítěte vyskytnou některé z těchto příznaků, ihned kontaktujte lékaře.

- Kawasakiho nemoc (hlavními příznaky onemocnění jsou například: horečka, kožní vyrážka, zduření lymfatických uzlin, zánět a zarudnutí sliznic dutiny ústní a krku).

Posilovací dávka vakcíny Synflorix může zvýšit riziko nežádoucích účinků.

U dětí ve věku > 12 měsíců se riziko bolesti v místě podání injekce může zvýšit se zvyšujícím se věkem.

U těžce nedonošených dětí (narozených před nebo ve 28. týdnu těhotenství) se mohou 2. až 3. den po očkování objevit pauzy mezi jednotlivými dechy, které jsou delší než normálně.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak vakcínu Synflorix uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
- Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Chraňte před mrazem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co vakcína Synflorix obsahuje**

- Léčivými látkami jsou:

1 dávka (0,5 ml) obsahuje:

Pneumococcale polysaccharidum serotypus 1 <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 4 <sup>1,2</sup>	3 mikrogramy
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 5 <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 6B <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 7F <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 9V <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 14 <sup>1,2</sup>	1 mikrogram
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 18C <sup>1,3</sup>	3 mikrogramy

Pneumococcale polysaccharidum serotypus 19F <sup>1,4</sup>	3 mikrogramy
Pneumococcale polysaccharidum serotypus 23F <sup>1,2</sup>	1 mikrogram

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

- Pomocnými látkami jsou: chlorid sodný a voda na injekci

### Jak vakcína Synflorix vypadá a co obsahuje toto balení

- Injekční suspenze ve vícedávkovém balení.
- Vakcína Synflorix je zakalená bílá suspenze.
- Vakcína Synflorix je dostupná v injekčních lahvičkách se dvěma dávkami v balení se 100 injekčními lahvičkami.

### Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

ГлаксосмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Lietuva**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd  
Tel: + 356 21 238131

#### **Nederland**

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

#### **Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00  
firmapost@gsk.no



**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.  
Sími: +354 530 3700

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel:+ 39 04 59 21 81 11

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.  
Tel: + 43 1 970 75-0  
at.info@gsk.com

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK  
Tel: + 44 (0)808 100 9997  
customercontactuk@gsk.com

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

---

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:

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 protřepáním a po protřepání vizuálně zkontrolován na přítomnost cizorodých částic a/ nebo na změnu vzhledu. Jestliže svým vzhledem nevyhovuje, je třeba vakcínu vyřadit.

Vakcínu je třeba aplikovat po dosažení pokojové teploty.

Obsah injekční lahvičky musí být před aplikací dobře protřepán. Po prvním otevření vícedávkové injekční lahvičky 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 zlikvidována.

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

Vakcína je určena pouze k intramuskulárnímu podání. Vakcína nesmí být aplikována do žíly.

Je-li vakcína Synflorix podávána současně s dalšími vakcínami, je vhodné aplikovat jednotlivé vakcíny do různých míst.

Vakcína Synflorix nesmí být smíšena s dalšími vakcínami. Po natažení dávky vakcíny do stříkačky musí být jehla, která byla k natažení použita, nahrazena jehlou vhodnou k intramuskulární injekci.

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