

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

¹ adsorbováno na fosforečnan hlinitý 0,5 miligramů Al³⁺

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

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

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Aktivní imunizace proti invazivním onemocněním, 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 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 dávku se doporučuje podat s odstupem alespoň 6 měsíců od poslední (třetí) 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 ≥ 7 měsíců

- kojenci ve věku 7 – 11 měsíců: očkovací schéma spočívá v podání dvou základních 0,5 ml 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 – 23 měsíců: očkovací schéma spočívá v podání dvou 0,5 ml dávek s intervalem nejméně 2 měsíce mezi dávkami. Potřeba posilovací dávky po tomto očkovacím schématu nebyla stanovena (viz bod 4.4).
- děti ve věku 2 - 5 let: očkovací schéma spočívá v podání dvou 0,5 ml 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 nebyla stanovena.

Způsob podání

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

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na účinné látky nebo na kteroukoli pomocnou látku 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 nutnost monitorování dýchání po dobu 48 – 72 hodin by se měly zvážit při podávání základního očkovacího schématu těžce nedonošeným dětem (narozené ve ≤ 28 . týdnu těhotenství) a to zvláště těm, které mají v předchozí anamnéze respirační nezralost. Protože prospěch očkování je u této skupiny dětí vysoký, neměla by se vakcinace odmítat ani oddalovat.

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

U dětí od 2 let věku 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, nebo proti netytovatelnému *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 způsobenými sérotypy obsaženými v této vakcíně. 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 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 odpovídajícímu 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 dětí s nedostatečnou imunitní odpovědí, ať už díky imunosupresivní terapii, genetické poruše, infekci HIV nebo z jiných příčin, může být protilátková odpověď na očkování snížena.

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

Imunitní odpověď vyvolaná podáním dvou dávek vakcíny Synflorix u dětí ve věku 12 - 23 měsíců je srovnatelná s odpovědí vyvolanou podáním tří dávek u kojenců ve věku < 7 měsíců (viz bod 5.1). Imunitní odpověď na posilovací dávku po podání dvou dávek dětem ve věku 12 - 23 měsíců nebyla hodnocena, ale posilovací dávka může být k zajištění optimální individuální ochrany potřeba.

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

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

Profylaktické podání antipyretik se doporučuje:

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

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Použití s dalšími vakcínami

Synflorix může být podán současně s některou z následujících monovalentních nebo kombinovaných vakcín [včetně DTPa-HBV-IPV/Hib a DTPw-HBV/Hib]: vakcínou proti difterii-tetanu-pertusi s acelulární pertusovou složkou (DTPa), vakcínou proti hepatitidě B (HBV), inaktivovanou vakcínou proti dětské obrně (IPV), vakcínou proti *Haemophilus influenzae* typu b (Hib), vakcínou proti difterii-tetanu-pertusi s celobuněčnou pertusovou složkou (DTPw), vakcínou proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám (MMR), vakcínou proti planým neštovicím (V), konjugovanou vakcínou proti meningokokům séroskupiny C (CRM₁₉₇ 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 subjektů 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 u přibližně 51 %, respektive u 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: | ($\geq 1/10$) |
| Časté: | ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) |
| Méně časté: | ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) |
| Vzácné: | ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) |
| Velmi vzácné: | ($< 1/10\ 000$) |

| Třídy orgánových systémů | Četnost výskytu | Nežádoucí účinky |
|--|------------------------|---|
| Klinické studie | | |
| 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) |
| 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 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 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) |

| | | |
|-----------------------------------|--------------|---|
| | | let), difuzní otok končetiny v místě podání injekce, někdy zahrnující přiléhající kloub |
| Postmarketingové sledování | | |
| 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 do 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

Účinnost vakcíny Synflorix byla hodnocena v klinických studiích. V rozsáhlé, dvojité zaslepené, cluster-randomizované, kontrolované, klinické studii fáze III/IV provedené ve Finsku (FinIP) u kojenců ve věku mladším než 7 měsíců v době vstupu do studie a u dětí ve věku 7 až 18 měsíců v době vstupu do studie byl sledován výskyt invazivního onemocnění po průměrnou dobu 25 a 28 měsíců a byli zahrnuti do analýzy účinnosti. Děti byly zařazovány do 78 klastřů. Klastry byly randomizovány 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] do 4 skupin, které obdržely buď Synflorix (52 klastřů), nebo vakcíny proti hepatitidě jako kontrolní (26 klastřů). Ve vnořené studii byli kojenci sledováni až přibližně do věku 21 měsíců, kdy byly zhodnoceny dodatečné parametry účinnosti, včetně vlivu vakcíny Synflorix na nasofaryngeální nosičství a AOM diagnostikované lékařem a hlášené rodiči.

Ve fázi III rozsáhlé, randomizované, dvojitě zaslepené klinické studii (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 vakcínou Synflorix, nebo vakcínou proti hepatitidě A jako kontrolní ve věku 15 až 18 měsíců.

2.1 Účinnost proti invazivnímu pneumokokovému onemocnění (zahrnujícímu sepsi, bakteriémií, meningitidu a pneumonii s bakteriémií)

Účinnost proti IPD v klinických studiích

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 ⁽²⁾ | 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 ⁽¹⁾ | 0 | 1 | 12 | 100 % ⁽³⁾ (82,8; 100) | 91,8 % ⁽⁴⁾ (58,3; 99,6) | 0 | 18 | 100 % ⁽⁵⁾ (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

Ve FinIP v kohortách se záchytnou (catch-up) imunizací obdržely děti očkované první vakcínou mezi 7-11 měsíci věku Synflorix nebo vakcínu proti hepatitidě B podle primárního dvoudávkového očkovacího schématu následovanou posilující dávkou a děti mezi 12 - 18 měsíci v době první vakcinace obdržely dvě dávky buď vakcíny Synflorix nebo vakcíny proti hepatitidě A.

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

Účinnost proti IPD v post-marketingovém sledování

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.

2.2 Účinnost proti pneumonii

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) ≥ 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 odezňivající 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.

2.3 Účinnost proti 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⁽¹⁾ ve studii COMPAS

| Druh nebo příčina AOM | Účinnost vakcíny (95% CI) |
|--|--|
| | ATP ⁽²⁾ |
| Klinická AOM | 16,1 % (-1,1; 30,4) ⁽³⁾ |
| 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 % ⁽⁴⁾ (-83,8; 60,7) |

N počet jedinců ve skupině;

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 11valentní 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 týkajících se účinnosti. Účinnost vakcíny proti jakékoli epizodě AOM způsobené jakýmkoli sérotypem pneumokoka 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 pneumokokovému AOM.

V této studii nebylo pozorováno žádné zvýšení výskytu AOM způsobené jinými bakteriálními patogeny nebo sérotypy mimo vakcínu/zkříženě reaktivními sérotypy 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 nosofaryngeální nosičství (NPC)

Účinek vakcíny Synflorix na nosofaryngeální 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).

Ve studii COMPAS a vnořené finské studii Synflorix snížil nosičství vakcinálních typů se zřetelným zvýšením nevakcinačních sérotypů (mimo zkříženě reaktivní) 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. Data týkající se imunogenity

3.1 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 4). 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 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 4: Srovnávací analýza mezi 7valentní vakcínou Prevenar a vakcínou Synflorix v procentu subjektů s koncentrací protilátek $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ jeden měsíc po 3. dávce

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

Geometrický průměr koncentrací protilátek (GMCs) proti sedmi společným sérotypům, vyvolaných po základním očkování vakcínou Synflorix, byl 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 ≥ 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 subjektů s titry OPA ≥ 8 byl < 5 % pro všechny společné sérotypy, včetně 6B a 23F. Geometrické průměry titrů protilátek OPA (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 titru OPA ≥ 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.

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

3.2 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 základním očkovacím schématu byla u dětí mladších 6 měsíců hodnocena ve dvou klinických studiích.

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

Ve druhé studii byla imunogenita srovnávána po dvou nebo třech dávkách vakcíny Synflorix. I když nebyl významný rozdíl mezi oběma skupinami v procentech subjektů s hladinou protilátek $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ (ELISA), procento subjektů pro sérotypy 6B a 23F bylo nižší, než pro jiné sérotypy (viz tabulka 5 a 6). U subjektů očkováných dvoudávkovým základním schématem procento subjektů dosahující titrů OPA ≥ 8 bylo nižší ve srovnání se subjekty očkoványmi 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 subjektů očkováných dvoudávkovým základním schématem. U obou schémat očkování byla pozorována odpověď na posilovací dávku svědčící o imunologickém primingu pro každý sérotyp (tabulka 5 a tabulka 6). Po posilovací dávce, bylo pozorováno nižší procento subjektů s titry OPA ≥ 8 pro dvoudávkové schéma u sérotypů 5 (87,2 % versus 97,5 % pro třídávkové schéma) a 6B (81,1 % versus 90,3 %), všechny odpovědi byly srovnatelné.

Tabulka 5: Procento subjektů očkováných dvoudávkovým základním schématem s hladinou protilátek $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ jeden měsíc po základním očkování a jeden měsíc po posilovací dávce

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

Tabulka 6: Procento subjektů očkováných 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 | 97,4 | 93,4 | 99,3 | 99,4 |
| Anti-4 | 98,0 | 94,4 | 99,6 | 100 |
| Anti-5 | 96,1 | 91,6 | 98,5 | 100 |
| Anti-6B | 55,7 | 47,3 | 63,8 | 88,5 |
| Anti-7F | 96,7 | 92,5 | 98,9 | 100 |
| Anti-9V | 93,4 | 88,2 | 96,8 | 99,4 |
| Anti-14 | 96,1 | 91,6 | 98,5 | 99,4 |
| Anti-18C | 96,1 | 91,6 | 98,5 | 100 |
| Anti-19F | 92,8 | 87,4 | 96,3 | 96,2 |
| Anti-23F | 69,3 | 61,3 | 76,5 | 96,1 |

| | | | | | | |
|----------|------|------|------|------|------|------|
| Anti-1 | 98,7 | 95,3 | 99,8 | 100 | 97,5 | 100 |
| Anti-4 | 99,3 | 96,4 | 100 | 100 | 97,5 | 100 |
| Anti-5 | 100 | 97,6 | 100 | 100 | 97,5 | 100 |
| Anti-6B | 63,1 | 54,8 | 70,8 | 96,6 | 92,2 | 98,9 |
| Anti-7F | 99,3 | 96,4 | 100 | 100 | 97,5 | 100 |
| Anti-9V | 99,3 | 96,4 | 100 | 100 | 97,5 | 100 |
| Anti-14 | 100 | 97,6 | 100 | 98,6 | 95,2 | 99,8 |
| Anti-18C | 99,3 | 96,4 | 100 | 99,3 | 96,3 | 100 |
| Anti-19F | 96,1 | 91,6 | 98,5 | 98,0 | 94,2 | 99,6 |
| Anti-23F | 77,6 | 70,2 | 84,0 | 95,9 | 91,3 | 98,5 |

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

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

Neočkovaní kojenci a děti ve věku ≥ 7 měsíců

Imunitní odpovědi dříve neočkovaných starších kojenců a dětí byly hodnoceny ve dvou klinických studiích.

Očkování dětí ve věku 7 – 11 měsíců, 12 – 23 měsíců a dětí ve věku 2 až 5 let hodnotila jedna studie. Skupina ve věku 7 – 11 měsíců byla očkována 2 dávkami základního schématu s následnou posilovací dávkou ve druhém roce života. Imunitní odpověď po posilovací dávce vakcíny Synflorix byla v této věkové skupině obecně shodná s imunitní odpovědí pozorovanou po posilovací dávce u kojenců očkovaných 3 dávkami základního očkování do 6. měsíce věku. Imunitní odpověď vyvolaná očkováním dvěma dávkami vakcíny Synflorix u dětí ve věku 12 - 23 měsíců byla srovnatelná s odpovědí vyvolanou očkováním třemi dávkami u kojenců mladších 6 měsíců s výjimkou odpovědi na 18C a 19F, pro které byla odpověď u dětí ve věku 12 - 23 měsíců vyšší. Potřeba posilovací dávky po dvou dávkách nebyla u dětí ve věku 12 – 23 měsíců stanovena.

Ve skupině od 2 do 5 let věku, kde děti obdržely 1 dávku vakcíny Synflorix, byly protilátky ELISA GMC podobné u 6, ale nižší u 4 z 10 vakcinačních sérotypů (sérotypy 1,5, 14 a 23F) než ty, kterých bylo dosaženo po třídávkovém očkovacím schématu pro kojence mladší 6 měsíců. OPA GMT byly podobné nebo vyšší po jedné dávce než po třídávkovém očkovacím schématu u kojenců mladších 6 měsíců s výjimkou sérotypu 5.

Druhá klinická studie prokázala, že podání dvou dávek v odstupu dvou měsíců se zahájením ve věku 36 – 46 měsíců vedly k vyšší koncentraci protilátek ELISA GMC a OPA GMT, než byly sledovány jeden měsíc po 3. dávce základního očkovacího schématu pro každý vakcinační sérotyp. Poměr subjektů s koncentrací protilátek ELISA $\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$ nebo s titrem OPA ≥ 8 pro každý vakcinační sérotyp byl srovnatelný nebo vyšší v catch-up skupině, než u kojenců očkovaných 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 očkovaným 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 očkovaných jednou dávkou vakcínou Synflorix nelze předvídat úroveň a délku trvání ochrany proti invazivním pneumokokovým onemocněním a otitis media způsobeným těmito třemi sérotypy.

3.3 Údaje týkající se imunogenity u předčasně narozených (nedonošených) dětí

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

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

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

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 tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími 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 velikost 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.

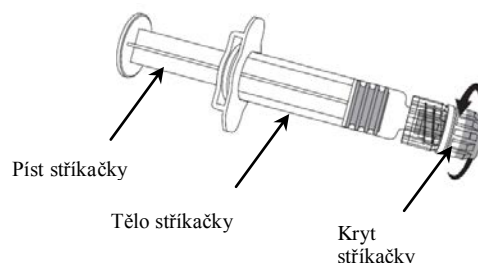
Před aplikací musí být obsah předplněné injekční stříkačky před a po protřepání vizuálně zkontrolován na přítomnost cizorodých částic a/nebo na změnu vzhledu. Jestliže svým vzhledem nevyhovuje, je třeba ji vyřadit.

Vakcínu je třeba aplikovat po dosažení pokojové teploty.

Obsah předplněné injekční stříkačky musí být před aplikací dobře protřepán.

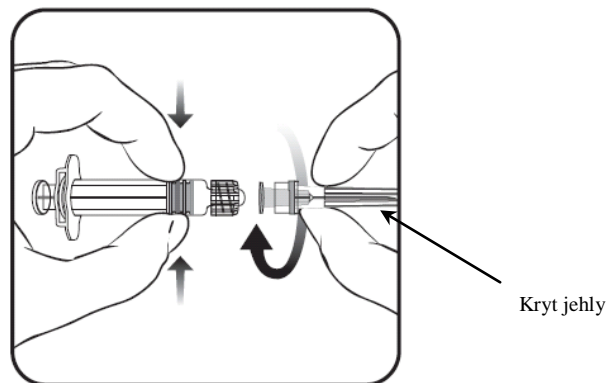
Pokyny k podávání vakcíny předplněnou injekční stříkačkou

1. V jedné ruce držte **tělo** stříkačky (aniž byste ji drželi za píst) a kryt stříkačky odšroubujte otáčením proti směru hodinových ručiček.



2. Jehlu ke stříkačce připevníte tak, že budete jehlou nasazenou na stříkačku otáčet po směru hodinových ručiček, dokud se nezamkne.

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



Všechn 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

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

¹ adsorbováno na fosforečnan hlinitý 0,5 miligramů Al³⁺

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

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

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze (injekce).

Vakcína je zakalená bílá suspenze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Aktivní imunizace proti invazivním onemocněním, 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 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 dávku se doporučuje podat s odstupem alespoň 6 měsíců od poslední (třetí) 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 ≥ 7 měsíců

- kojenci ve věku 7 – 11 měsíců: očkovací schéma spočívá v podání dvou základních 0,5 ml 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 – 23 měsíců: očkovací schéma spočívá v podání dvou 0,5 ml dávek s intervalem nejméně 2 měsíce mezi dávkami. Potřeba posilovací dávky po tomto očkovacím schématu nebyla stanovena (viz bod 4.4).
- děti ve věku 2-5 let: očkovací schéma spočívá v podání dvou 0,5 ml 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 nebyla stanovena.

Způsob podání

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

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na účinné látky nebo na kteroukoli pomocnou látku 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 nutnost monitorování dýchání po dobu 48 – 72 hodin by se měly zvážit při podávání základního očkovacího schématu těžce nedonošeným dětem (narozené ve ≤ 28 . týdnu těhotenství) a to zvláště těm, které mají v předchozí anamnéze respirační nezralost. Protože prospěch očkování je u této skupiny dětí vysoký, neměla by se vakcinace odmítat ani oddalovat.

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

U dětí od 2 let věku 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, nebo proti netytovatelnému *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 způsobenými sérotypy obsaženými v této vakcíně. 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 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 odpovídajícímu 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 dětí s nedostatečnou imunitní odpovědí, ať už díky imunosupresivní terapii, genetické poruše, infekci HIV nebo z jiných příčin, může být protilátková odpověď na očkování snížena.

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

Imunitní odpověď vyvolaná podáním dvou dávek vakcíny Synflorix u dětí ve věku 12 – 23 měsíců je srovnatelná s odpovědí vyvolanou podáním tří dávek u kojenců ve věku < 7 měsíců (viz bod 5.1). Imunitní odpověď na posilovací dávku po podání dvou dávek dětem ve věku 12-23 měsíců nebyla hodnocena, ale posilovací dávka může být k zajištění optimální individuální ochrany potřeba.

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

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

Profylaktické podání antipyretik se doporučuje:

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

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Použití s dalšími vakcínami

Synflorix může být podán současně s některou z následujících monovalentních nebo kombinovaných vakcín [včetně DTPa-HBV-IPV/Hib a DTPw-HBV/Hib]: vakcínou proti difterii-tetanu-pertusi s acelulární pertusovou složkou (DTPa), vakcínou proti hepatitidě B (HBV), inaktivovanou vakcínou proti dětské obrně (IPV), vakcínou proti *Haemophilus influenzae* typu b (Hib), vakcínou proti difterii-tetanu-pertusi s celobuněčnou pertusovou složkou (DTPw), vakcínou proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám (MMR), vakcínou proti planým neštovicím (V), konjugovanou vakcínou proti meningokokům séroskupiny C (CRM₁₉₇ 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 títů 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 subjektů 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: | ($\geq 1/10$) |
| Časté: | ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) |
| Méně časté: | ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) |
| Vzácné: | ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) |
| Velmi vzácné: | ($< 1/10\ 000$) |

| Třídy orgánových systémů | Četnost výskytu | Nežádoucí účinky |
|--|------------------------|---|
| Klinické studie | | |
| 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) |
| 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) |

| | | |
|-----------------------------------|--------------|---|
| | | let), difuzní otok končetiny v místě podání injekce, někdy zahrnující přiléhající kloub |
| Postmarketingové sledování | | |
| Poruchy imunitního systému | velmi vzácné | anafylaxe |
| Poruchy nervového systému | vzácné | hypotonicko-hyposespzivní 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 do 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

Účinnost vakcíny Synflorix byla hodnocena v klinických studiích. V rozsáhlé, dvojitě zaslepené, cluster-randomizované, kontrolované, klinické studii fáze III/IV provedené ve Finsku (FinIP) u kojenců ve věku mladším než 7 měsíců v době vstupu do studie a u dětí ve věku 7 až 18 měsíců v době vstupu do studie byl sledován výskyt invazivního onemocnění po průměrnou dobu 25 a 28 měsíců a byli zahrnuti do analýzy účinnosti. Děti byly zařazovány do 78 klastrů. Klastry byly randomizovány 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] do 4 skupin, které obdržely buď Synflorix (52 klastrů), nebo vakcíny proti hepatitidě jako kontrolní (26 klastrů). Ve vnořené studii byli kojenci sledováni až přibližně do věku 21 měsíců, kdy byly zhodnoceny dodatečné parametry účinnosti, včetně vlivu vakcíny Synflorix na nasofaryngeální nosičství a AOM diagnostikované lékařem a hlášené rodiči.

Ve fázi III rozsáhlé, randomizované, dvojitě zaslepené klinické studii (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 vakcínou Synflorix, nebo vakcínou proti hepatitidě A jako kontrolní ve věku 15 až 18 měsíců.

2.1 Účinnost proti invazivnímu pneumokokovému onemocnění (zahrnujícímu sepsi, bakteriémií, meningitidu a pneumonii s bakteriémií)

Účinnost proti IPD v klinických studiích

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 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 ⁽²⁾ | 3+1 schéma | 2+1 schéma | Synflorix 3+1 schéma | Kontrolní | 3+1 schéma |
| | N 10,273 | N 10,054 | N 10,200 | | | N 11,798 | N 11,799 | |
| Vakcinační sérotyp IPD ⁽¹⁾ | 0 | 1 | 12 | 100 % ⁽³⁾ (82,8; 100) | 91.8 % ⁽⁴⁾ (58,3; 99.6) | 0 | 18 | 100 % ⁽⁵⁾ (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 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

Ve FinIP v kohortách se záchytnou (catch-up) imunizací obdržely děti očkované první vakcínou mezi 7-11 měsíci věku Synflorix nebo vakcínu proti hepatitidě B podle primárního dvoudávkového očkovacího schématu následovanou posilující dávkou a děti mezi 12 - 18 měsíci v době první vakcinace obdržely dvě dávky buď vakcíny Synflorix nebo vakcíny proti hepatitidě A.

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

Účinnost proti IPD v post-marketingovém sledování

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.

2.2 Účinnost proti pneumonii

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) ≥ 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.

2.3 Účinnost proti 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⁽¹⁾ ve studii COMPAS

| Druh nebo příčina AOM | Účinnost vakcíny (95% CI) |
|--|--|
| | ATP ⁽²⁾ |
| Klinická AOM | 16,1 % (-1,1; 30,4) ⁽³⁾ |
| 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 % ⁽⁴⁾ (-83,8; 60,7) |

N počet jedinců ve skupině;

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 11valentní 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 týkajících se účinnosti. Účinnost vakcíny proti jakékoli epizodě AOM způsobené jakýmkoli sérotypem pneumokoka 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 jakékoliv 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 pneumokokovému AOM.

V této studii nebylo pozorováno žádné zvýšení výskytu AOM způsobené jinými bakteriálními patogeny nebo sérotypy mimo vakcínu/zkříženě reaktivními sérotypy 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 nosofaryngeální nosičství (NPC)

Účinek vakcíny Synflorix na nosofaryngeální 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).

Ve studii COMPAS a vnořené finské studii Synflorix snížil nosičství vakcinálních typů se zřetelným zvýšením nevakcinačních sérotypů (mimo zkříženě reaktivní) 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. Data týkající se imunogenity

3.1 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 4). 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 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 očkovanych, 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 4: Srovnávací analýza mezi 7valentní vakcínou Prevenar a vakcínou Synflorix v procentu subjektů s koncentrací protilátek $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ jeden měsíc po 3. dávce

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

Geometrický průměr koncentrací protilátek (GMCs) proti sedmi společným sérotypům, vyvolaných po základním očkování vakcínou Synflorix, byl 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 ≥ 8 pro každý ze sérotypů společných pro obě vakcíny dosáhlo jeden měsíc po podání třetí dávky 87,7 % až 100 % jedinců očkovanych vakcínou Synflorix a 92,1 % až 100 % očkovanych vakcínou Prevenar. Rozdíl mezi oběma vakcínami v procentu subjektů s titry OPA ≥ 8 byl < 5 % pro všechny společné sérotypy, včetně 6B a 23F. Geometrické průměry titrů protilátek OPA (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 očkovanych vakcínou Synflorix, kteří dosáhli titr OPA ≥ 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.

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

3.2 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 základním očkovacím schématu byla u dětí mladších 6 měsíců hodnocena ve dvou klinických studiích.

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

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

Tabulka 5: Procento subjektů 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 6: Procento subjektů očkovaných třídávkovým základním schématem s hladinou protilátek $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ jeden měsíc po základním očkování a jeden měsíc po posilovací dávce

| Protilátky | $\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$ (ELISA) | | | | | |
|------------|-------------------------------------|--------|------|---------------------|--------|-----|
| | Po základní dávce | | | Po posilovací dávce | | |
| | % | 95% CI | | % | 95% CI | |
| Anti-1 | 98,7 | 95,3 | 99,8 | 100 | 97,5 | 100 |
| Anti-4 | 99,3 | 96,4 | 100 | 100 | 97,5 | 100 |
| Anti-5 | 100 | 97,6 | 100 | 100 | 97,5 | 100 |

| | | | | | | |
|----------|------|------|------|------|------|------|
| Anti-6B | 63,1 | 54,8 | 70,8 | 96,6 | 92,2 | 98,9 |
| Anti-7F | 99,3 | 96,4 | 100 | 100 | 97,5 | 100 |
| Anti-9V | 99,3 | 96,4 | 100 | 100 | 97,5 | 100 |
| Anti-14 | 100 | 97,6 | 100 | 98,6 | 95,2 | 99,8 |
| Anti-18C | 99,3 | 96,4 | 100 | 99,3 | 96,3 | 100 |
| Anti-19F | 96,1 | 91,6 | 98,5 | 98,0 | 94,2 | 99,6 |
| Anti-23F | 77,6 | 70,2 | 84,0 | 95,9 | 91,3 | 98,5 |

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

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

Neočkovaní kojenci a děti ve věku ≥ 7 měsíců

Imunitní odpovědi dříve neočkovaných starších kojenců a dětí byly hodnoceny ve dvou klinických studiích.

Očkování dětí ve věku 7 – 11 měsíců, 12 – 23 měsíců a dětí ve věku 2 až 5 let hodnotila jedna studie. Skupina ve věku 7 – 11 měsíců byla očkována 2 dávkami základního schématu s následnou posilovací dávkou ve druhém roce života. Imunitní odpověď po posilovací dávce vakcíny Synflorix byla v této věkové skupině obecně shodná s imunitní odpovědí pozorovanou po posilovací dávce u kojenců očkovaných 3 dávkami základního očkování do 6. měsíce věku. Imunitní odpověď vyvolaná očkováním dvěma dávkami vakcíny Synflorix u dětí ve věku 12 – 23 měsíců byla srovnatelná s odpovědí vyvolanou očkováním třemi dávkami u kojenců mladších 6 měsíců s výjimkou odpovědi na 18C a 19F, pro které byla odpověď u dětí ve věku 12 – 23 měsíců vyšší. Potřeba posilovací dávky po dvou dávkách nebyla u dětí ve věku 12 – 23 měsíců stanovena.

Ve skupině od 2 do 5 let věku, kde děti obdržely 1 dávku vakcíny Synflorix, byly protilátky ELISA GMC podobné u 6, ale nižší u 4 z 10 vakcinačních sérotypů (sérotypy 1,5, 14 a 23F) než ty, kterých bylo dosaženo po třídávkovém očkovacím schématu pro kojence mladší 6 měsíců. OPA GMT byly podobné nebo vyšší po jedné dávce než po třídávkovém očkovacím schématu u kojenců mladších 6 měsíců s výjimkou sérotypu 5.

Druhá klinická studie prokázala, že podání dvou dávek v odstupu dvou měsíců se zahájením ve věku 36 – 46 měsíců vedly k vyšší koncentraci protilátek ELISA GMC a OPA GMT, než byly sledovány jeden měsíc po 3. dávce základního očkovacího schématu pro každý vakcinační sérotyp. Poměr subjektů s koncentrací protilátek ELISA $\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$ nebo s titrem OPA ≥ 8 pro každý vakcinační sérotyp byl srovnatelný nebo vyšší v catch-up skupině, než u kojenců očkovaných 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 očkovaným 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 očkovaných jednou dávkou vakcíny Synflorix nelze předvídat úroveň a délku trvání ochrany proti invazivním pneumokokovým onemocněním a otitis media způsobeným těmito třemi sérotypy.

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

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

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 tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími 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 velikost 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 a po protřepání vizuálně zkontrolován na přítomnost cizorodých částic a/nebo na změnu vzhledu. Jestliže svým vzhledem nevyhovuje, je třeba ji vyřadit.

Vakcínu je třeba aplikovat po dosažení pokojové teploty.

Obsah injekční lahvičky musí být před aplikací dobře protřepán.

Všechny nepoužitý 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. REGISTRACNÍ 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

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

¹ adsorbováno na fosforečnan hlinitý 0,5 miligramů Al³⁺

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

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

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

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 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 dávku se doporučuje podat s odstupem alespoň 6 měsíců od poslední (třetí) 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 ≥ 7 měsíců

- kojenci ve věku 7 – 11 měsíců: očkovací schéma spočívá v podání dvou základních 0,5 ml 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 – 23 měsíců: očkovací schéma spočívá v podání dvou 0,5 ml dávek s intervalem nejméně 2 měsíce mezi dávkami. Potřeba posilovací dávky po tomto očkovacím schématu nebyla stanovena (viz bod 4.4).
- děti ve věku 2-5 let: očkovací schéma spočívá v podání dvou 0,5 ml 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 nebyla stanovena.

Způsob podání

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

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na účinné látky nebo na kteroukoli pomocnou látku 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 nutnost monitorování dýchání po dobu 48 – 72 hodin by se měly zvážit při podávání základního očkovacího schématu těžce nedonošeným dětem (narozené ve ≤ 28 . týdnu těhotenství) a to zvláště těm, které mají v předchozí anamnéze respirační nezralost. Protože prospěch očkování je u této skupiny dětí vysoký, neměla by se vakcinace odmítat ani oddalovat.

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

U dětí od 2 let věku 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, 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 způsobenými sérotypy obsaženými v této vakcíně. 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 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 odpovídajícímu 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 dětí s nedostatečnou imunitní odpovědí, ať už díky imunosupresivní terapii, genetické poruše, infekci HIV nebo z jiných příčin, může být protilátková odpověď na očkování snižena.

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

Imunitní odpověď vyvolaná podáním dvou dávek vakcíny Synflorix u dětí ve věku 12 – 23 měsíců je srovnatelná s odpovědí vyvolanou podáním tří dávek u kojenců ve věku < 7 měsíců (viz bod 5.1). Imunitní odpověď na posilovací dávku po podání dvou dávek dětem ve věku 12 – 23 měsíců nebyla hodnocena, ale posilovací dávka může být k zajištění optimální individuální ochrany potřeba.

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

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

Profylaktické podání antipyretik se doporučuje:

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

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Použití s dalšími vakcínami

Synflorix může být podán současně s některou z následujících monovalentních nebo kombinovaných vakcín [včetně DTPa-HBV-IPV/Hib a DTPw-HBV/Hib]: vakcínou proti difterii-tetanu-pertusi s acelulární pertusovou složkou (DTPa), vakcínou proti hepatitidě B (HBV), inaktivovanou vakcínou proti dětské obrně (IPV), vakcínou proti *Haemophilus influenzae* typu b (Hib), vakcínou proti difterii-tetanu-pertusi s celobuněčnou pertusovou složkou (DTPw), vakcínou proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám (MMR), vakcínou proti planým neštovicím (V), konjugovanou vakcínou proti meningokokům séroskupiny C (CRM₁₉₇ 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 titerů 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 subjektů 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 u přibližně 51 %, respektive u 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: | ($\geq 1/10$) |
| Časté: | ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) |
| Méně časté: | ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) |
| Vzácné: | ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) |
| Velmi vzácné: | ($< 1/10\ 000$) |

| Třídy orgánových systémů | Četnost výskytu | Nežádoucí účinky |
|--|------------------------|---|
| Klinické studie | | |
| 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) |
| 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) |

| | | |
|-----------------------------------|--------------|---|
| | | let), difuzní otok končetiny v místě podání injekce, někdy zahrnující přiléhající kloub |
| Postmarketingové sledování | | |
| Poruchy imunitního systému | velmi vzácné | anafylaxe |
| Poruchy nervového systému | vzácné | hypotonicko-hyposespzivní 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 do 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

Účinnost vakcíny Synflorix byla hodnocena v klinických studiích. V rozsáhlé, dvojitě zaslepené, cluster-randomizované, kontrolované, klinické studii fáze III/IV provedené ve Finsku (FinIP) u kojenců ve věku mladším než 7 měsíců v době vstupu do studie a u dětí ve věku 7 až 18 měsíců v době vstupu do studie byl sledován výskyt invazivního onemocnění po průměrnou dobu 25 a 28 měsíců a byli zahrnuti do analýzy účinnosti. Děti byly zařazovány do 78 klastrů. Klastry byly randomizovány 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] do 4 skupin, které obdržely buď Synflorix (52 klastrů), nebo vakcíny proti hepatitidě jako kontrolní (26 klastrů). Ve vnořené studii byli kojenci sledováni až přibližně do věku 21 měsíců, kdy byly zhodnoceny dodatečné parametry účinnosti, včetně vlivu vakcíny Synflorix na nasofaryngeální nosičství a AOM diagnostikované lékařem a hlášené rodiči.

Ve fázi III rozsáhlé, randomizované, dvojitě zaslepené klinické studii (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 vakcínou Synflorix, nebo vakcínou proti hepatitidě A jako kontrolní ve věku 15 až 18 měsíců.

2.1 Účinnost proti invazivnímu pneumokokovému onemocnění (zahrnujícímu sepsi, bakteriémií, meningitidu a pneumonii s bakteriémií)

Účinnost proti IPD v klinických studiích

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 (2) | 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 ⁽¹⁾ | 0 | 1 | 12 | 100 % ⁽³⁾ (82,8; 100) | 91,8 % ⁽⁴⁾ (58,3; 99,6) | 0 | 18 | 100 % ⁽⁵⁾ (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 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

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

Ve FinIP v kohortách se záchytnou (catch-up) imunizací obdržely děti očkované první vakcínou mezi 7 - 11 měsíci věku Synflorix nebo vakcínu proti hepatitidě B podle primárního dvoudávkového očkovacího schématu následovanou posilující dávkou a děti mezi 12-18 měsíci v době první vakcinace obdržely dvě dávky buď vakcíny Synflorix nebo vakcíny proti hepatitidě A.

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

Účinnost proti IPD v post-marketingovém sledování

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.

2.2 Účinnost proti pneumonii

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) ≥ 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.

2.3. Účinnost proti 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⁽¹⁾ ve studii COMPAS

| Druh nebo příčina AOM | Účinnost vakcíny (95% CI) |
|--|--|
| | ATP ⁽²⁾ |
| Klinická AOM | 16,1 % (-1,1; 30,4) ⁽³⁾ |
| 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 % ⁽⁴⁾ (-83,8; 60,7) |

N počet jedinců ve skupině;

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 11valentní 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 týkajících se účinnosti. Účinnost vakcíny proti jakékoli epizodě AOM způsobené jakýmkoli sérotypem pneumokoka 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 jakékoliv 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.

V této studii nebylo pozorováno žádné zvýšení výskytu AOM způsobené jinými bakteriálními patogeny nebo sérotypy mimo vakcínu/zkříženě reaktivními sérotypy 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 nosofaryngeální nosičství (NPC)

Účinek vakcíny Synflorix na nosofaryngeální 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).

Ve studii COMPAS a vnořené finské studii Synflorix snížil nosičství vakcinálních typů se zřetelným zvýšením nevakcinačních sérotypů (mimo zkříženě reaktivní) 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. Data týkající se imunogenity

3.1 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 4). 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 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 očkovanych, 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 4: Srovnávací analýza mezi 7valentní vakcínou Prevenar a vakcínou Synflorix v procentu subjektů s koncentrací protilátek $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ jeden měsíc po 3. dávce

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

Geometrický průměr koncentrací protilátek (GMCs) proti sedmi společným sérotypům, vyvolaných po základním očkování vakcínou Synflorix, byl 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 ≥ 8 pro každý ze sérotypů společných pro obě vakcíny dosáhlo jeden měsíc po podání třetí dávky 87,7 % až 100 % jedinců očkovanych vakcínou Synflorix a 92,1 % až 100 % očkovanych vakcínou Prevenar. Rozdíl mezi oběma vakcínami v procentu subjektů s titry OPA ≥ 8 byl < 5 % pro všechny společné sérotypy, včetně 6B a 23F. Geometrické průměry titrů protilátek OPA (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 očkovanych vakcínou Synflorix, kteří dosáhli titr OPA ≥ 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.

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

3.2. 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 základním očkovacím schématu byla u dětí mladších 6 měsíců hodnocena ve dvou klinických studiích.

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

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

Tabulka 5: Procento subjektů 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 6: Procento subjektů očkovaných třídávkovým základním schématem s hladinou protilátek $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ jeden měsíc po základním očkování a jeden měsíc po posilovací dávce

| Protilátky | $\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$ (ELISA) | | | | | |
|------------|-------------------------------------|--------|------|---------------------|--------|------|
| | Po základní dávce | | | Po posilovací dávce | | |
| | % | 95% CI | | % | 95% CI | |
| Anti-1 | 98,7 | 95,3 | 99,8 | 100 | 97,5 | 100 |
| Anti-4 | 99,3 | 96,4 | 100 | 100 | 97,5 | 100 |
| Anti-5 | 100 | 97,6 | 100 | 100 | 97,5 | 100 |
| Anti-6B | 63,1 | 54,8 | 70,8 | 96,6 | 92,2 | 98,9 |

| | | | | | | |
|----------|------|------|------|------|------|------|
| Anti-7F | 99,3 | 96,4 | 100 | 100 | 97,5 | 100 |
| Anti-9V | 99,3 | 96,4 | 100 | 100 | 97,5 | 100 |
| Anti-14 | 100 | 97,6 | 100 | 98,6 | 95,2 | 99,8 |
| Anti-18C | 99,3 | 96,4 | 100 | 99,3 | 96,3 | 100 |
| Anti-19F | 96,1 | 91,6 | 98,5 | 98,0 | 94,2 | 99,6 |
| Anti-23F | 77,6 | 70,2 | 84,0 | 95,9 | 91,3 | 98,5 |

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

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

Neočkovaní kojenci a děti ve věku ≥ 7 měsíců

Imunitní odpovědi dříve neočkovaných starších kojenců a dětí byly hodnoceny ve dvou klinických studiích.

Očkování dětí ve věku 7 – 11 měsíců, 12 – 23 měsíců a dětí ve věku 2 až 5 let hodnotila jedna studie. Skupina ve věku 7 – 11 měsíců byla očkována 2 dávkami základního schématu s následnou posilovací dávkou ve druhém roce života. Imunitní odpověď po posilovací dávce vakcíny Synflorix byla v této věkové skupině obecně shodná s imunitní odpovědí pozorovanou po posilovací dávce u kojenců očkovaných 3 dávkami základního očkování do 6. měsíce věku. Imunitní odpověď vyvolaná očkováním dvěma dávkami vakcíny Synflorix u dětí ve věku 12 – 23 měsíců byla srovnatelná s odpovědí vyvolanou očkováním třemi dávkami u kojenců mladších 6 měsíců s výjimkou odpovědi na 18C a 19F, pro které byla odpověď u dětí ve věku 12 - 23 měsíců vyšší. Potřeba posilovací dávky po dvou dávkách nebyla u dětí ve věku 12 - 23 měsíců stanovena.

Ve skupině od 2 do 5 let věku, kde děti obdržely 1 dávku vakcíny Synflorix, byly protilátky ELISA GMC podobné u 6, ale nižší u 4 z 10 vakcinačních sérotypů (sérotypy 1,5, 14 a 23F) než ty, kterých bylo dosaženo po třídávkovém očkovacím schématu pro kojence mladší 6 měsíců. OPA GMT byly podobné nebo vyšší po jedné dávce než po třídávkovém očkovacím schématu u kojenců mladších 6 měsíců s výjimkou sérotypu 5.

Druhá klinická studie prokázala, že podání dvou dávek v odstupu dvou měsíců se zahájením ve věku 36 – 46 měsíců vedly k vyšší koncentraci protilátek ELISA GMC a OPA GMT, než byly sledovány jeden měsíc po 3. dávce základního očkovacího schématu pro každý vakcinační sérotyp. Poměr subjektů s koncentrací protilátek ELISA $\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$ nebo s titrem OPA ≥ 8 pro každý vakcinační sérotyp byl srovnatelný nebo vyšší v catch-up skupině, než u kojenců očkovaných 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 očkovaným 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 očkovaných jednou dávkou vakcíny Synflorix nelze předvídat úroveň a délku trvání ochrany proti invazivním pneumokokovým onemocněním a otitis media způsobeným těmito třemi sérotypy.

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

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

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 tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

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

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

6.5 Druh obalu a velikost balení

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

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

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

Vakcínu je třeba aplikovat po dosažení pokojové teploty.

Obsah lahvičky musí být před aplikací dobře protřepán.

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

Všechny nepoužitý 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

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
10 x 1 dávka (0,5 ml)

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

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

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

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

100 injekčních lahviček
100 x 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/1/09/508/006 – 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 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/1/09/508/009

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 pacienta

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 pouze 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 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 podání 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) paracetamol nebo jiný léčivý přípravek snižující horečku. To pomůže zmírnit některé nežádoucí účinky (horečnaté reakce). Nicméně, pokud Vaše dítě obdrží paracetamol, ochrana před pneumokokovou infekcí pak může být snížena (není známo, zda k tomu může dojít, když je podáno léčivo snižující horečku jiné než paracetamol).

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.

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 paazy mezi jednotlivými dechy, které jsou delší než normálně.

Hlášení nežádoucích účinků

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

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

- 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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: +354 530 3700

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)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 a po protřepání vizuálně zkontrolován na přítomnost cizorodých částic a/nebo na změnu vzhledu. Jestliže svým vzhledem nevyhovuje, je třeba ji vyřadit.

Vakcínu je třeba aplikovat po dosažení pokojové teploty.

Obsah předplněné injekční stříkačky musí být před aplikací dobře protřepán.

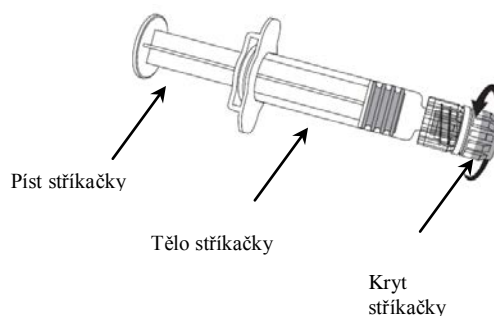
Vakcína je určena pouze k intramuskulárnímu podání. Vakcína nesmí být aplikována do žíly.

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

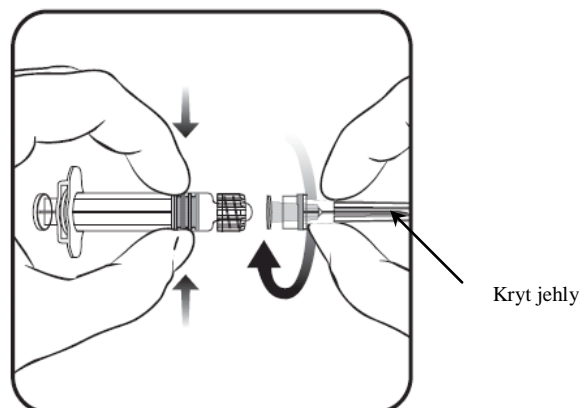
Vakcína Synflorix nesmí být smíšena s dalšími vakcínami.

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 ztuhá.

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

Příbalová informace: informace pro pacienta

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 pouze 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 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 podání 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) paracetamol nebo jiný léčivý přípravek snižující horečku. To pomůže zmírnit některé nežádoucí účinky (horečnaté reakce). Nicméně, pokud Vaše dítě obdrží paracetamol, ochrana před pneumokokovou infekcí pak může být snížena (není známo, zda k tomu může dojít, když je podáno léčivo snižující horečku jiné než paracetamol).

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 vakcín)

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

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

- zatvrdnutí v místě vpichu vakcín.

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

- svědění, podlitina, krvácení nebo malý otok v místě vpichu vakcín;
- 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 vakcín)

- 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.

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 paazy mezi jednotlivými dechy, které jsou delší než normálně.

Hlášení nežádoucích účinků

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

| | |
|--|--------------|
| Pneumococcale polysaccharidum serotypus 19F ^{1,4} | 3 mikrogramy |
| Pneumococcale polysaccharidum serotypus 23F ^{1,2} | 1 mikrogram |

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

- 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
Tel: +372 667 6900

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

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

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

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

Vakcínu je třeba aplikovat po dosažení pokojové teploty.

Obsah injekční lahvičky musí být před aplikací dobře protřepán.

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.

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

Příbalová informace: informace pro pacienta

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 pouze 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 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 poradte se svým lékařem.

Pokud se Vašeho dítěte výše uvedené týká, nesmí být vakcína Synflorix podána. Pokud si nejste jist(a), poradte 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) paracetamol nebo jiný léčivý přípravek snižující horečku. To pomůže zmírnit některé nežádoucí účinky (horečnaté reakce). Nicméně, pokud Vaše dítě obdrží paracetamol, ochrana před pneumokokovou infekcí pak může být snížena (není známo, zda k tomu může dojít, když je podáno léčivo snižující horečku jiné než paracetamol).

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 1 x 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.

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 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. 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 ^{1,2} | 1 mikrogram |
| Pneumococcale polysaccharidum serotypus 4 ^{1,2} | 3 mikrogramy |
| Pneumococcale polysaccharidum serotypus 5 ^{1,2} | 1 mikrogram |
| Pneumococcale polysaccharidum serotypus 6B ^{1,2} | 1 mikrogram |
| Pneumococcale polysaccharidum serotypus 7F ^{1,2} | 1 mikrogram |
| Pneumococcale polysaccharidum serotypus 9V ^{1,2} | 1 mikrogram |

| | |
|--|--------------|
| Pneumococcale polysaccharidum serotypus 14 ^{1,2} | 1 mikrogram |
| Pneumococcale polysaccharidum serotypus 18C ^{1,3} | 3 mikrogramy |
| Pneumococcale polysaccharidum serotypus 19F ^{1,4} | 3 mikrogramy |
| Pneumococcale polysaccharidum serotypus 23F ^{1,2} | 1 mikrogram |

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

- 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

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

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

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:

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
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

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

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

Vakcínu je třeba aplikovat po dosažení pokojové teploty.

Obsah injekční lahvičky musí být před aplikací dobře protřepán. 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.

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