

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 dávka (0,5ml) obsahuje :

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

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

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

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

<sup>4</sup> konjugovaná na difterický toxoid jako proteinový nosič 3-6 mikrogramů

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

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

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

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

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

### 4.2 Dávkování a způsob podání

*Způsob podání*

Vakcína se podává intramuskulární injekcí, a to přednostně do anteroletrální části stehna u kojenců nebo do deltového svalu ramene u malých dětí.

## *Dávkování*

Očkovací schéma Synflorixu musí být v souladu s oficiálními doporučeními.

### Kojenci od 6 týdnů do 6 měsíců věku

Základní očkovací schéma spočívá v podání tří 0,5 ml dávek s intervalem nejméně 1 měsíc mezi jednotlivými dávkami (viz bod 4.4 a 5.1).

Posilovací dávku se doporučuje podat nejméně 6 měsíců po podání poslední dávky základního očkování. Upřednostňuje se podání mezi 12. až 15. měsícem věku dítěte (viz bod 4.4).

### Dříve neočkovaní starší kojenci a děti

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

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

## **4.3 Kontraindikace**

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

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

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nicméně dvoudávkové schéma u dětí ve věku 12-23 měsíců, u nichž je vysoké riziko pneumokokových onemocnění (jako jsou děti se srpkovitou 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 23-valentní pneumokoková polysacharidová vakcína. Interval mezi pneumokokovou konjugovanou vakcínou (Synflorix) a 23-valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou by měl být nejméně 8 týdnů. Nejsou dostupné žádné údaje o tom, zda může mít podání pneumokokové polysacharidové vakcíny dětem, očkovaným v základním schématu vakcínou Synflorix, za následek sníženou odpověď na další dávky pneumokokové polysacharidové vakcíny nebo pneumokokové konjugované vakcíny.

Údaje o bezpečnosti a imunogenicitě u dětí, u nichž je zvýšené riziko pneumokokových infekcí (se srpkovitou anémií, vrozenou a získanou poruchou funkce sleziny, infekcí HIV, maligním onemocněním, nefrotickým syndromem), nejsou 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.

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

Profylaktické podání antipyretik se doporučuje:

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

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

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

##### Použití s dalšími vakcínami

Synflorix může být podán současně s některou z následujících monovalentních nebo kombinovaných vakcín [včetně DTPa-HBV-IPV/Hib a DTPw-HBV/Hib]: vakcínou proti difterii-tetanu-pertusi s acelulární pertusovou složkou (DTPa), vakcínou proti hepatitidě B (HBV), inaktivovanou vakcínou proti dětské obrně (IPV), vakcínou proti *Haemophilus influenzae* typu b (Hib), vakcínou proti difterii-tetanu-pertusi s celobuněčnou pertusovou složkou (DTPw), vakcínou proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám (MMR), vakcínou proti planým neštovicím (V), konjugovanou vakcínou proti meningokokům serotypu C (CRM<sub>197</sub> a TT konjugáty), perorální vakcínou proti dětské obrně (OPV) a perorální vakcínou proti rotavirům.

Injekce jednotlivých vakcín musí být aplikovány do různých míst.

Klinické studie prokázaly, že imunitní odpovědi a bezpečnostní profily těchto současně podávaných vakcín zůstaly nezměněny, s výjimkou odpovědi na inaktivovaný poliovirus typu 2, u kterého byly ve studiích pozorovány proměnlivé výsledky (séroprotektce v rozmezí 78% až 100%). Klinický význam tohoto nálezu není znám. U konjugované vakcíny proti meningokokům nebyly ve vztahu k proteinovému nosiči (CRM<sub>197</sub> a TT konjugát) pozorovány žádné negativní interference. Byla pozorována zvýšená protilátková odpověď na Hib-TT konjugát, difterický a tetanický toxoid.

#### Použití se systémově podávanými imunosupresivními léčivými přípravky

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

#### Použití s profylaktickým podáním antipyretik

Viz bod 4.4.

### **4.6 Těhotenství a kojení**

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

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Není relevantní.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

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

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

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

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

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

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

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

Četnost nežádoucích účinků je definována následujícím způsobem:

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

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

#### Poruchy nervového systému:

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

#### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

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

#### Gastrointestinální poruchy:

Méně časté: průjem, zvracení

#### Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Vzácné: vyrážka, kopřivka

#### Poruchy metabolismu a výživy

Velmi časté: nechutenství

#### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

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

#### Poruchy imunitního systému:

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

#### Psychiatrické poruchy

Velmi časté: podrážděnost  
Časté: neobvyklý pláč

\* hlášeno po podání posilovací dávky

## **4.9 Předávkování**

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: vakcíny proti pneumokokům, ATC kód: J07AL52

## Epidemiologická data

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

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

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

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

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

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

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

Protilátky	SYNFLORIX		PREVENAR		Rozdíl v $\% \geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ (PREVENAR minus SYNFLORIX)		
	N	%	N	%	%	96.5%CI	
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 serotypům, vyvolaných po základním očkování Synflorixem, byl nižší než po očkování 7-valentním Prevenarem. GMCs před posilovací dávkou (8 až 12 měsíců po poslední dávce základního očkování) byly obecně pro obě vakcíny podobné. Po posilovací dávce byly GMCs vyvolané Synflorixem nižší pro většinu serotypů společných se 7-valentním Prevenarem.

Ve stejné studii bylo prokázáno, že Synflorix indukuje tvorbu funkčních protilátek proti všem sedmi serotypům vakcíny. Titru OPA  $\geq 8$  pro každý ze serotypů společných pro obě vakcíny dosáhlo jeden měsíc po podání třetí dávky 87,7% až 100% jedinců očkovanych Synflorixem a 92,1% až 100% očkovanych Prevenarem. Rozdíl mezi oběma vakcínami v procentu subjektů s titry OPA  $\geq 8$  byl < 5% pro všechny společné serotypy , včetně 6B a 23F. Geometrické průměry titrů protilátek OPA (GMTs)

po základním očkování a po posilovací dávce vyvolaných Synflorixem byly pro sedm společných serotypů nižší než u 7-valentního Prevenaru, s výjimkou serotypu 19F.

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

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

## 2. Akutní otitis media (AOM)

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

Účinnost 11Pn-PD vakcíny proti výskytu první epizody AOM vyvolané serotypem obsaženým ve vakcíně byla 52,6% (95% CI: 35,0;65,5). Serotypově specifická účinnost proti první epizodě AOM byla prokázána pro serotyp 6B (86,5%, 95%CI: 54,9;96,0), 14 (94,8%, 95% CI: 61,0;99,3), 19F (43,3%, 95% CI:6,3;65,4) a 23F (70,8%, 95% CI: 20,8;89,2). Pro další serotypy vakcíny byl počet případů AOM tak nízký, že nebylo možné učinit závěry týkajících se účinnosti. Účinnost vakcíny proti jakékoli epizodě AOM způsobené jakýmkoli serotypem pneumokoka byla 51,5% (95% CI: 36,8;62,9). V této studii nebylo pozorováno žádné zvýšení výskytu AOM způsobené jiným bakteriálním patogenem nebo serotypem pneumokoka, který není obsažen v Synflorixu. Odhadovaná účinnost vakcíny proti jakékoli klinické epizodě otitis media bez ohledu na etiologii byla 33,6% (95% CI: 20,8; 44,3).

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

## 3. Další data týkající se imunogenicity

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

Vedle třídávkového základního očkovacího schématu byla u dětí mladších 6 měsíců věku hodnocena imunogenicita Synflorixu při dvoudávkovém základním očkovacím schématu. I když nebyl významně ovlivněn počet jedinců s hladinou protilátek  $\geq 0,20$   $\mu\text{g/ml}$  (ELISA), bylo u jedinců očkováných dvoudávkovým základním schématem u některých serotypů pozorováno nižší procento subjektů s títrem OPA  $\geq 8$  než u jedinců očkováných třídávkovým základním schématem. Celkově byly GMCs ELISA protilátky a GMTs OPA po základním očkování nižší u skupiny jedinců očkováných dvoudávkovým základním schématem. Stejně tak přetrvávání imunitní odpovědi až do podání posilovací dávky v 11-ti měsících věku bylo nižší u skupiny jedinců očkováných dvoudávkovým základním schématem. U obou schémat očkování byla pozorována odpověď na posilovací dávku, svědčící o imunologickém primingu navozeném základním očkováním, přestože bylo opět pozorováno nižší procento subjektů s títrem OPA  $\geq 8$  pro některé serotypy u jedinců očkováných dvoudávkovým základním schématem. Klinický význam nižší imunitní odpovědi po podání dvoudávkového základního očkování a po podání



posilovací dávky následující po dvoudávkovém základním očkování není znám. K zajištění optimální ochrany je doporučováno očkování třídávkovým základním schématem.

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

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

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

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Hodnocení farmakokinetických vlastností není u vakcín dostupné.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

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

# **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

## **6.1 Seznam pomocných látek**

Chlorid sodný  
Voda na injekci

Adsorbent viz bod 2.

## **6.2 Inkompatibility**

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

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

#### **6.4 Zvláštní opatření pro 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**

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

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

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

Vakcínu je třeba aplikovat po dosažení pokojové teploty.

Obsah předplněné injekční stříkačky musí být před aplikací dobře protřepán.

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

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart

Belgie

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/09/508/001

EU/1/09/508/002

EU/1/09/508/003

EU/1/09/508/004

EU/1/09/508/005

EU/1/09/508/010

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace :30/03/2009

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

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

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Synflorix injekční suspenze  
Pneumokoková polysaccharidová konjugovaná vakcína (adsorbovaná)

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 dávka (0,5ml) obsahuje :

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

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

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

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

<sup>4</sup> konjugovaná na difterický toxoid jako proteinový nosič 3-6 mikrogramů

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

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

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

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

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

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### *Způsob podání*

Vakcína se podává intramuskulární injekcí, a to přednostně do anteroletrální části stehna u kojenců nebo do deltového svalu ramene u malých dětí.

#### *Dávkování*

Očkovací schéma Synflorixu musí být v souladu s oficiálními doporučeními.

#### Kojenci od 6 týdnů do 6 měsíců věku

Základní očkovací schéma spočívá v podání tří 0,5 ml dávek s intervalem nejméně 1 měsíc mezi jednotlivými dávkami (viz bod 4.4 a 5.1).

Posilovací dávku se doporučuje podat nejméně 6 měsíců po podání poslední dávky základního očkování. Upřednostňuje se podání mezi 12. až 15. měsícem věku dítěte (viz bod 4.4).

#### Dříve neočkovaní starší kojenci a děti

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

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

### **4.3 Kontraindikace**

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

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

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nicméně dvoudávkové schéma u dětí ve věku 12-23 měsíců, u nichž je vysoké riziko pneumokokových onemocnění (jako jsou děti se srpkovitou 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 23-valentní pneumokoková polysacharidová vakcína. Interval mezi pneumokokovou konjugovanou vakcínou (Synflorix) a 23-valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou by měl být nejméně 8 týdnů. Nejsou dostupné žádné údaje o tom, zda může mít podání pneumokokové polysacharidové vakcíny dětem, očkovaným v základním schématu vakcínou Synflorix, za následek sníženou odpověď na další dávky pneumokokové polysacharidové vakcíny nebo pneumokokové konjugované vakcíny.

Údaje o bezpečnosti a imunogenicitě u dětí, u nichž je zvýšené riziko pneumokokových infekcí (se srpkovitou anémií, vrozenou a získanou poruchou funkce sleziny, infekcí HIV, maligním onemocněním, nefrotickým syndromem), nejsou 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.

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

Profylaktické podání antipyretik se doporučuje:

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

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

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

##### Použití s dalšími vakcínami

Synflorix může být podán současně s některou z následujících monovalentních nebo kombinovaných vakcín [včetně DTPa-HBV-IPV/Hib a DTPw-HBV/Hib]: vakcínou proti difterii-tetanu-pertusi s acelulární pertusovou složkou (DTPa), vakcínou proti hepatitidě B (HBV), inaktivovanou vakcínou proti dětské obrně (IPV), vakcínou proti *Haemophilus influenzae* typu b (Hib), vakcínou proti difterii-tetanu-pertusi s celobuněčnou pertusovou složkou (DTPw), vakcínou proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám (MMR), vakcínou proti planým neštovicím (V), konjugovanou vakcínou proti meningokokům serotypu C (CRM<sub>197</sub> a TT konjugáty), perorální vakcínou proti dětské obrně (OPV) a perorální vakcínou proti rotavirům.

Injekce jednotlivých vakcín musí být aplikovány do různých míst.

Klinické studie prokázaly, že imunitní odpovědi a bezpečnostní profily těchto současně podávaných vakcín zůstaly nezměněny, s výjimkou odpovědi na inaktivovaný poliovirus typu 2, u kterého byly ve studiích pozorovány proměnlivé výsledky (séroprotektce v rozmezí 78% až 100%). Klinický význam tohoto nálezu není znám. U konjugované vakcíny proti meningokokům nebyly ve vztahu k proteinovému nosiči (CRM<sub>197</sub> a TT konjugát) pozorovány žádné negativní interference. Byla pozorována zvýšená protilátková odpověď na Hib-TT konjugát, difterický a tetanický toxoid.

#### Použití se systémově podávanými imunosupresivními léčivými přípravky

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

#### Použití s profylaktickým podáním antipyretik

Viz bod 4.4.

### **4.6 Těhotenství a kojení**

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

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Není relevantní.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

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

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

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

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

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

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

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

Četnost nežádoucích účinků je definována následujícím způsobem:

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

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

#### Poruchy nervového systému:

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

#### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

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

#### Gastrointestinální poruchy:

Méně časté: průjem, zvracení

#### Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Vzácné: vyrážka, kopřivka

#### Poruchy metabolismu a výživy

Velmi časté: nechutenství

#### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

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

#### Poruchy imunitního systému:

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

#### Psychiatrické poruchy

Velmi časté: podrážděnost  
Časté: neobvyklý pláč

\* hlášeno po podání posilovací dávky

## **4.9 Předávkování**

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: vakcíny proti pneumokokům, ATC kód: J07AL52

## Epidemiologická data

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

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

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

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

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

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

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

Protilátky	SYNFLORIX		PREVENAR		Rozdíl v $\% \geq 0.20 \mu\text{g/ml}$ (PREVENAR minus SYNFLORIX)		
	N	%	N	%	%	96.5% CI	
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 serotypům, vyvolaných po základním očkování Synflorixem, byl nižší než po očkování 7-valentním Prevenarem. GMCs před posilovací dávkou (8 až 12 měsíců po poslední dávce základního očkování) byly obecně pro obě vakcíny podobné. Po posilovací dávce byly GMCs vyvolané Synflorixem nižší pro většinu serotypů společných se 7-valentním Prevenarem.

Ve stejné studii bylo prokázáno, že Synflorix indukuje tvorbu funkčních protilátek proti všem sedmi serotypům vakcíny. Titru OPA  $\geq 8$  pro každý ze serotypů společných pro obě vakcíny dosáhlo jeden měsíc po podání třetí dávky 87,7% až 100% jedinců očkovanych Synflorixem a 92,1% až 100% očkovanych Prevenarem. Rozdíl mezi oběma vakcínami v procentu subjektů s titry OPA  $\geq 8$  byl  $< 5\%$  pro všechny společné serotypy , včetně 6B a 23F. Geometrické průměry titrů protilátek OPA (GMTs)



po základním očkování a po posilovací dávce vyvolaných Synflorixem byly pro sedm společných serotypů nižší než u 7-valentního Prevenaru, s výjimkou serotypu 19F.

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

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

## 2. Akutní otitis media (AOM)

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

Účinnost 11Pn-PD vakcíny proti výskytu první epizody AOM vyvolané serotypem obsaženým ve vakcíně byla 52,6% (95% CI: 35,0;65,5). Serotypově specifická účinnost proti první epizodě AOM byla prokázána pro serotyp 6B (86,5%, 95%CI: 54,9;96,0), 14 (94,8%, 95% CI: 61,0;99,3), 19F (43,3%, 95% CI:6,3;65,4) a 23F (70,8%, 95% CI: 20,8;89,2). Pro další serotypy vakcíny byl počet případů AOM tak nízký, že nebylo možné učinit závěry týkajících se účinnosti. Účinnost vakcíny proti jakékoli epizodě AOM způsobené jakýmkoli serotypem pneumokoka byla 51,5% (95% CI: 36,8;62,9). V této studii nebylo pozorováno žádné zvýšení výskytu AOM způsobené jiným bakteriálním patogenem nebo serotypem pneumokoka, který není obsažen v Synflorixu. Odhadovaná účinnost vakcíny proti jakékoli klinické epizodě otitis media bez ohledu na etiologii byla 33,6% (95% CI: 20,8; 44,3).

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

## 3. Další data týkající se imunogenicity

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

Vedle třídávkového základního očkovacího schématu byla u dětí mladších 6 měsíců věku hodnocena imunogenita Synflorixu při dvoudávkovém základním očkovacím schématu. I když nebyl významně ovlivněn počet jedinců s hladinou protilátek  $\geq 0,20$   $\mu\text{g/ml}$  (ELISA), bylo u jedinců očkováných dvoudávkovým základním schématem u některých serotypů pozorováno nižší procento subjektů s titry OPA  $\geq 8$  než u jedinců očkováných třídávkovým základním schématem. Celkově byly GMCs ELISA protilátky a GMTs OPA po základním očkování nižší u skupiny jedinců očkováných dvoudávkovým základním schématem. Stejně tak přetrvávání imunitní odpovědi až do podání posilovací dávky v 11-ti měsících věku bylo nižší u skupiny jedinců očkováných dvoudávkovým základním schématem. U obou schémat očkování byla pozorována odpověď na posilovací dávku, svědčící o imunologickém primingu navozeném základním očkováním, přestože bylo opět pozorováno nižší procento subjektů s titry OPA  $\geq 8$  pro některé serotypy u jedinců očkováných dvoudávkovým základním schématem. Klinický význam nižší imunitní odpovědi po podání dvoudávkového základního očkování a po podání

posilovací dávky následující po dvoudávkovém základním očkování není znám. K zajištění optimální ochrany je doporučováno očkování třídávkovým základním schématem.

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

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

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

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Hodnocení farmakokinetických vlastností není u vakcín dostupné.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

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

# **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

## **6.1 Seznam pomocných látek**

Chlorid sodný  
Voda na injekci

Adsorbent viz bod 2.

## **6.2 Inkompatibility**

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

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

#### **6.4 Zvláštní opatření pro 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**

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

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

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

Vakcínu je třeba aplikovat po dosažení pokojové teploty.

Obsah injekční lahvičky musí být před aplikací dobře protřepán.

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

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart

Belgie

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/09/508/006

EU/1/09/508/007

EU/1/09/508/008

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace :30/03/2009

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

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

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 dávka (0,5ml) obsahuje :

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

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

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

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

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

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

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

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### *Způsob podání*

Vakcína se podává intramuskulární injekcí, a to přednostně do anteroletrální části stehna u kojenců nebo do deltového svalu ramene u malých dětí.

## *Dávkování*

Očkovací schéma Synflorixu musí být v souladu s oficiálními doporučeními.

### Kojenci od 6 týdnů do 6 měsíců věku

Základní očkovací schéma spočívá v podání tří 0,5 ml dávek s intervalem nejméně 1 měsíc mezi jednotlivými dávkami (viz bod 4.4 a 5.1).

Posilovací dávku se doporučuje podat nejméně 6 měsíců po podání poslední dávky základního očkování. Upřednostňuje se podání mezi 12. až 15. měsícem věku dítěte (viz bod 4.4).

### Dříve neočkovaní starší kojenci a děti

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

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

## **4.3 Kontraindikace**

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

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

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nicméně dvoudávkové schéma u dětí ve věku 12-23 měsíců, u nichž je vysoké riziko pneumokokových onemocnění (jako jsou děti se srpkovitou 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 23-valentní pneumokoková polysacharidová vakcína. Interval mezi pneumokokovou konjugovanou vakcínou (Synflorix) a 23-valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou by měl být nejméně 8 týdnů. Nejsou dostupné žádné údaje o tom, zda může mít podání pneumokokové polysacharidové vakcíny dětem, očkovaným v základním schématu vakcínou Synflorix, za následek sníženou odpověď na další dávky pneumokokové polysacharidové vakcíny nebo pneumokokové konjugované vakcíny.

Údaje o bezpečnosti a imunogenicitě u dětí, u nichž je zvýšené riziko pneumokokových infekcí (se srpkovitou anémií, vrozenou a získanou poruchou funkce sleziny, infekcí HIV, maligním onemocněním, nefrotickým syndromem), nejsou 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.

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

Profylaktické podání antipyretik se doporučuje:

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

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

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

##### Použití s dalšími vakcínami

Synflorix může být podán současně s některou z následujících monovalentních nebo kombinovaných vakcín [včetně DTPa-HBV-IPV/Hib a DTPw-HBV/Hib]: vakcínou proti difterii-tetanu- pertusi s acelulární pertusovou složkou (DTPa), vakcínou proti hepatitidě B (HBV), inaktivovanou vakcínou proti dětské obrně (IPV), vakcínou proti *Haemophilus influenzae* typu b (Hib), vakcínou proti difterii-tetanu-pertusi s celobuněčnou složkou (DTPw), vakcínou proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám (MMR), vakcínou proti planým neštovicím (V), konjugovanou vakcínou proti meningokokům serotypu C (CRM<sub>197</sub> a TT konjugáty), perorální vakcínou proti dětské obrně (OPV) a perorální vakcínou proti rotavirům.

Injekce jednotlivých vakcín musí být aplikovány do různých míst.

Klinické studie prokázaly, že imunitní odpovědi a bezpečnostní profily těchto současně podávaných vakcín zůstaly nezměněny, s výjimkou odpovědi na inaktivovaný poliovirus typu 2, u kterého byly ve studiích pozorovány proměnlivé výsledky (séroprotektce v rozmezí 78% až 100%). Klinický význam tohoto nálezu není znám. U konjugované vakcíny proti meningokokům nebyly ve vztahu k proteinovému nosiči (CRM<sub>197</sub> a TT konjugát) pozorovány žádné negativní interference. Byla pozorována zvýšená protilátková odpověď na Hib-TT konjugát, difterický a tetanický toxoid.

#### Použití se systémově podávanými imunosupresivními léčivými přípravky

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

#### Použití s profylaktickým podáním antipyretik

Viz bod 4.4.

### **4.6 Těhotenství a kojení**

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

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Není relevantní.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

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

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

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

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

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

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

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

Četnost nežádoucích účinků je definována následujícím způsobem:

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

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

#### Poruchy nervového systému:

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

#### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

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

#### Gastrointestinální poruchy:

Méně časté: průjem, zvracení

#### Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Vzácné: vyrážka, kopřivka

#### Poruchy metabolismu a výživy

Velmi časté: nechutenství

#### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

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

#### Poruchy imunitního systému:

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

#### Psychiatrické poruchy

Velmi časté: podrážděnost  
Časté: neobvyklý pláč

\* hlášeno po podání posilovací dávky

## **4.9 Předávkování**

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: vakcíny proti pneumokokům, ATC kód: J07AL52



## Epidemiologická data

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

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

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

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

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

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

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

Protilátky	SYNFLORIX		PREVENAR		Rozdíl v $\% \geq 0.20 \mu\text{g/ml}$ (PREVENAR minus SYNFLORIX)		
	N	%	N	%	%	96.5% CI	
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 serotypům, vyvolaných po základním očkování Synflorixem, byl nižší než po očkování 7-valentním Prevenarem. GMCs před posilovací dávkou (8 až 12 měsíců po poslední dávce základního očkování) byly obecně pro obě vakcíny podobné. Po posilovací dávce byly GMCs vyvolané Synflorixem nižší pro většinu serotypů společných se 7-valentním Prevenarem.

Ve stejné studii bylo prokázáno, že Synflorix indukuje tvorbu funkčních protilátek proti všem sedmi serotypům vakcíny. Titru OPA  $\geq 8$  pro každý ze serotypů společných pro obě vakcíny dosáhlo jeden měsíc po podání třetí dávky 87,7% až 100% jedinců očkovanych Synflorixem a 92,1% až 100% očkovanych Prevenarem. Rozdíl mezi oběma vakcínami v procentu subjektů s titry OPA  $\geq 8$  byl  $< 5\%$  pro všechny společné serotypy , včetně 6B a 23F. Geometrické průměry titrů protilátek OPA (GMTs)

po základním očkování a po posilovací dávce vyvolaných Synflorixem byly pro sedm společných serotypů nižší než u 7-valentního Prevenaru, s výjimkou serotypu 19F.

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

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

## 2. Akutní otitis media (AOM)

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

Účinnost 11Pn-PD vakcíny proti výskytu první epizody AOM vyvolané serotypem obsaženým ve vakcíně byla 52,6% (95% CI: 35,0;65,5). Serotypově specifická účinnost proti první epizodě AOM byla prokázána pro serotyp 6B (86,5%, 95%CI: 54,9;96,0), 14 (94,8%, 95% CI: 61,0;99,3), 19F (43,3%, 95% CI:6,3;65,4) a 23F (70,8%, 95% CI: 20,8;89,2). Pro další serotypy vakcíny byl počet případů AOM tak nízký, že nebylo možné učinit závěry týkajících se účinnosti. Účinnost vakcíny proti jakékoli epizodě AOM způsobené jakýmkoli serotypem pneumokoka byla 51,5% (95% CI: 36,8;62,9). V této studii nebylo pozorováno žádné zvýšení výskytu AOM způsobené jiným bakteriálním patogenem nebo serotypem pneumokoka, který není obsažen v Synflorixu. Odhadovaná účinnost vakcíny proti jakékoli klinické epizodě otitis media bez ohledu na etiologii byla 33,6% (95% CI: 20,8; 44,3).

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

## 3. Další data týkající se imunogenicity

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

Vedle třídávkového základního očkovacího schématu byla u dětí mladších 6 měsíců věku hodnocena imunogenicita Synflorixu při dvoudávkovém základním očkovacím schématu. I když nebyl významně ovlivněn počet jedinců s hladinou protilátek  $\geq 0,20$   $\mu\text{g/ml}$  (ELISA), bylo u jedinců očkováných dvoudávkovým základním schématem u některých serotypů pozorováno nižší procento subjektů s títu OPA  $\geq 8$  než u jedinců očkováných třídávkovým základním schématem. Celkově byly GMCs ELISA protilátky a GMTs OPA po základním očkování nižší u skupiny jedinců očkováných dvoudávkovým základním schématem. Stejně tak přetrvávání imunitní odpovědi až do podání posilovací dávky v 11-ti měsících věku bylo nižší u skupiny jedinců očkováných dvoudávkovým základním schématem. U obou schémat očkování byla pozorována odpověď na posilovací dávku, svědčící o imunologickém primingu navozeném základním očkováním, přestože bylo opět pozorováno nižší procento subjektů s títu OPA  $\geq 8$  pro některé serotypy u jedinců očkováných dvoudávkovým základním schématem. Klinický význam nižší imunitní odpovědi po podání dvoudávkového základního očkování a po podání

posilovací dávky následující po dvoudávkovém základním očkování není znám. K zajištění optimální ochrany je doporučováno očkování třídávkovým základním schématem.

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

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

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

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Hodnocení farmakokinetických vlastností není u vakcín dostupné.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

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

# **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

## **6.1 Seznam pomocných látek**

Chlorid sodný  
Voda na injekci

Adsorbent viz bod 2.

## **6.2 Inkompatibility**

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

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

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

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

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

#### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

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

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Při uchovávání lze v injekční lahvičce lze 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 nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/09/508/009

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace :30/03/2009

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

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