

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 netyповatelného *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 bod 5.1.

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Očkovací schéma vakcíny Synflorix musí být v souladu s oficiálními doporučeními.

Kojenci od 6 týdnů do 6 měsíců věku

Základní očkování třemi dávkami

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

Základní očkování dvěma dávkami

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

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

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

Neočkování 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 měsíců – 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 nebyly stanoveny.

Způsob podání

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

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na 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 nutnosť 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 netyfovateľnému *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 odpovídajícího věku dítěte v době zahájení očkování (viz bod 4.2). Data o bezpečnosti a imunogenitě nejsou u dětí nad 5 let věku zatím k dispozici.

U 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 anémií, vrozenou a získanou poruchou funkce sleziny, infekcí HIV, maligním onemocněním, nefrotickým syndromem), nejsou zatím pro Synflorix k dispozici. Očkování vysoce rizikových skupin by mělo být zváženo na základě individuálního přístupu (viz bod 4.2).

Dětem mladším 2 let má být podána vakcína Synflorix v očkovacím schématu odpovídajícímu jejich věku (viz bod 4.2). Použití pneumokokové konjugované vakcíny nenahrazuje podání 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny imunokompromitovaným dětem ≥ 2 let nebo dětem ≥ 2 let s nemocemi (jako jsou srpkovitá anémie, asplenie, infekce HIV, chronické onemocnění), které je řadí do skupiny s vyšším rizikem výskytu invazivního onemocnění způsobeného *Streptococcus pneumoniae*. Kdykoliv je to doporučeno, mají být děti v rizikové

skupině ve věku ≥ 24 měsíců a již očkované vakcínou Synflorix očkovaný 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou.

Interval mezi podáním pneumokokové konjugované vakcíny (Synflorix) a 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny by měl být nejméně 8 týdnů. Nejsou dostupné žádné údaje o tom, zda může mít podání pneumokokové polysacharidové vakcíny dětem, očkovaným v základním schématu vakcínou Synflorix, za následek sníženou odpověď na další dávky pneumokokové polysacharidové vakcíny nebo pneumokokové konjugované vakcíny.

Profylaktické podání antipyretik před 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-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 títřů funkčních protilátek (OPA GMT). Toto souběžné podávání nemělo žádný dopad u dalších devíti pneumokokových sérotypů. Byla pozorována zvýšená protilátková odpověď na Hib-TT konjugát, difterický a tetanický toxoid. Klinický význam těchto pozorování není znám.

Použití se systémově podávanými imunosupresivními léčivými přípravky

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

Použití s profylaktickým podáním antipyretik

Viz bod 4.4.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

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

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

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

Nejčastější nežádoucí účinky pozorované u kojenců po základním očkování byly: zarudnutí v místě vpichu injekce a podrážděnost, které se vyskytly u přibližně 41 %, respektive u 55 % všech podaných dávek. Po podání posilovací dávky byly nejčastějšími nežádoucími účinky bolest v místě vpichu injekce a podrážděnost, které se vyskytly 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 ≥ 38 °C a > 39 °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)
Cévní poruchy	velmi vzácné	Kawasakiho nemoc
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	méně časté	apnoe u těžce nedonošených dětí (narozených ve ≤ 28 . týdnu těhotenství) (viz bod 4.4)
Gastrointestinální poruchy	méně časté	průjem, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáně	méně časté vzácné	vyrážka kopřivka
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	velmi časté	bolest, zarudnutí, otok v místě vpichu, horečka ≥ 38 °C rektálně (věk < 2 roky)
	časté	reakce v místě podání injekce jako indurace v místě vpichu, horečka > 39 °C rektálně (věk < 2 roky)
	méně časté	reakce v místě podání injekce jako hematom, krvácení a postižení uzlin
<i>Nežádoucí reakce dodatečně hlášené po podání posilovací dávky základního očkování a/nebo přídatného očkování:</i>		
Poruchy nervového systému	méně časté	bolest hlavy (věk od 2 do 5 let)
Gastrointestinální poruchy	méně časté	nauzea (věk od 2 do 5 let)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	časté	horečka ≥ 38 °C rektálně (věk od 2 do 5 let)
	méně časté	reakce v místě podání injekce jako svědění, horečka > 40 °C rektálně (věk < 2 roky), horečka > 39 °C rektálně (věk od 2 do 5 let), difuzní otok končetiny v místě podání injekce, někdy zahrnující přiléhající kloub
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 < 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) byly děti randomizovány do 4 skupin podle dvou očkovacích schémat kojenců [dvoudávkové (ve věku 3, 5 měsíců) nebo třídávkové (ve věku 3, 4, 5 měsíců) základní očkovací schéma následované posilující dávkou ve věku 11 měsíců], které obdržely buď Synflorix (2/3 klastrů), nebo vakcíny proti hepatitidě jako kontrolní (1/3 klastrů). V záchytné (catch-up) kohortě dětí ve věku mezi 7 – 11 měsíci v době první dávky vakcíny obdržely vakcínu Synflorix nebo vakcínu proti hepatitidě B jako kontrolní podle 2dávkového základního očkovacího schématu následovaného posilovací dávkou a děti ve věku mezi 12 – 18 měsíci v době první dávky vakcíny obdržely 2 dávky buď vakcíny Synflorix, nebo vakcínu proti hepatitidě A jako kontrolní. U invazivních onemocnění a pneumonií diagnostikovaných v nemocničním prostředí byla průměrná doba sledování od první vakcinace 24 až 28 měsíců. Ve vnořené studii byli kojenci sledováni až přibližně do věku 21 měsíců, kdy byl zhodnocen vliv vakcíny Synflorix na nasofaryngeální nosičství a AOM diagnostikované lékařem a hlášené rodiči.

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 Invazivní pneumokokové onemocnění (zahrnující 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 prokázáného 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 prokázánému 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 prokázánému IPD 66,7 % (95% CI, 21,8 - 85,9%; 7 proti 21 případům).

Účinnost po záchytné (catch-up) imunizaci

Mezi 15 447 dětmi v kohortách se záchytným (catch-up) očkováním nebyly ve skupinách 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 Pneumonie

Účinnost proti pneumonii v klinických studiích

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.

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

2.3 Akutní otitis media (AOM)

Účinnost proti AOM v klinických studiích

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 hepatidě 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 pneumokoku byla 51,5 % (95% CI: 36,8; 62,9). Účinnost vakcíny proti první epizodě NTHi AOM byla 31,1 % (95% CI: -3,7; 54,2; nevýznamná). Účinnost proti 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.

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 očkovanych 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).

Jak ve studii COMPAS, tak ve 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 očkovanych 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 jedinců 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	1 106	97,1	373	100	2,89	1,71	4,16
Anti-6B	1 100	65,9	372	79,0	13,12	7,53	18,28
Anti-9V	1 103	98,1	374	99,5	1,37	-0,28	2,56
Anti-14	1 100	99,5	374	99,5	-0,08	-1,66	0,71
Anti-18C	1 102	96,0	374	98,9	2,92	0,88	4,57
Anti-19F	1 104	95,4	375	99,2	3,83	1,87	5,50
Anti-23F	1 102	81,4	374	94,1	12,72	8,89	16,13

Geometrické průměry koncentrací protilátek (GMCs) proti sedmi společným sérotypům, vyvolaných po základním očkování vakcínou Synflorix, byly nižší než po očkování 7valentní vakcínou Prevenar. GMCs před posilovací dávkou (8 až 12 měsíců po poslední dávce základního očkování) byly obecně pro obě vakcíny podobné. Po posilovací dávce byly GMCs vyvolané vakcínou Synflorix nižší pro většinu sérotypů společných se 7valentní vakcínou Prevenar.

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

Procento očkovaných vakcínou Synflorix, kteří dosáhli 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 jedinců 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 jedinců 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 jedinců s hladinou protilátek $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ (ELISA), procento jedinců pro sérotypy 6B a 23F bylo nižší, než pro jiné sérotypy (viz tabulka 5 a tabulka 6). U jedinců očkováných dvoudávkovým základním schématem procento jedinců dosahující titrů OPA ≥ 8 bylo nižší ve srovnání se subjekty očkovány mi třídávkovým základním schématem u sérotypů 6B, 18C a 23F (74,4 %; 82,8 %; 86,3 % pro dvoudávkové schéma a 88,9 %; 96,2 %; 97,7 % pro třídávkové schéma). Celkově bylo přetrvávání imunitní odpovědi až do podání posilovací dávky v 11 měsících věku nižší u skupiny jedinců 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 jedinců 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 ostatní odpovědi byly srovnatelné.

Tabulka 5: Procento jedinců 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 jedinců 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	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 jedinců s dvoudávkovým základním schématem následovaném posilovací dávkou demonstrováno přetrvávání protilátek ve 36 – 46 měsících věku, přičemž alespoň 83,7 % očkovaných jedinců zůstalo séropozitivních pro vakcinační sérotypy. U jedinců, kteří obdrželi třídávkové základní schéma následované posilovací dávkou, alespoň 96,5 % jedinců zůstávalo séropozitivních 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 jedinců po dvoudávkovém základním očkovacím schématu a u jedinců po třídávkovém základním očkovacím schématu podobnou hladinu ELISA GMCs protilátek. Tyto hladiny protilátek byly vyšší, než hladiny pozorované u jedinců 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 jedinců 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 třech klinických studiích.

Očkování dětí ve věku 7 – 11 měsíců, 12 – 23 měsíců a dětí ve věku 2 až 5 let hodnotila první studie:

- Děti ve věku 7 – 11 měsíců byly očkovány 2 dávkami základního schématu s následnou posilovací dávkou ve druhém roce života. Imunitní odpověď po posilovací dávce 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.
- U dětí ve věku 12 - 23 měsíců byly imunitní odpovědi vyvolané očkováním dvěma dávkami vakcíny Synflorix srovnatelné s odpověďmi vyvolanými 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.
- U dětí ve věku od 2 do 5 let, které 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 u kojenců mladších 6 měsíců. OPA GMTs byly podobné nebo vyšší po jedné dávce než po třídávkovém očkovacím schématu u kojenců mladších 6 měsíců s výjimkou sérotypu 5.

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

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

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

V klinické studii bylo prokázáno, že Synflorix může být bezpečně podán ve druhém roce života jako posilovací dávka dětem 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 % jedinců 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 u sérotypů 4, 5 a 9V u velmi nedonošených dětí a u 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 zvýšily hladiny 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 nižšího OPA GMTs u sérotypu 5 u velmi nedonošených dětí. Celkově alespoň 97,6 % jedinců 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 obsah balení

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

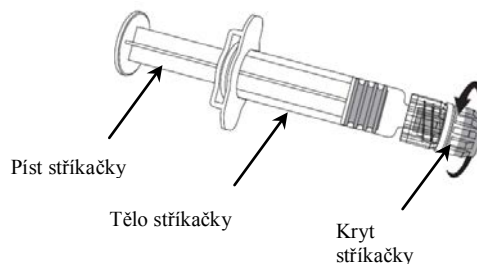
Před aplikací musí být obsah předplněné injekční stříkačky před a po protřepání vizuálně zkontrolován na přítomnost cizorodých částic a/nebo na změnu vzhledu. Jestliže svým vzhledem nevyhovuje, je třeba ji vyřadit.

Vakcínu je třeba aplikovat po dosažení pokojové teploty.

Obsah předplněné injekční stříkačky musí být před aplikací dobře protřepán.

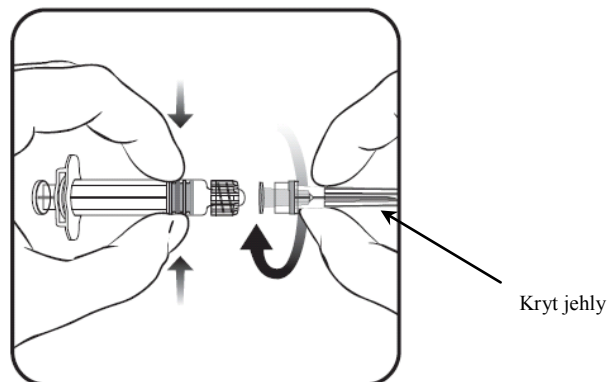
Pokyny k podávání vakcíny předplněnou injekční stříkačkou

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.



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/1/09/508/001
EU/1/09/508/002
EU/1/09/508/003
EU/1/09/508/004
EU/1/09/508/005
EU/1/09/508/010

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. března 2009
Datum posledního prodloužení: 21. února 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Synflorix injekční suspenze

Pneumokoková polysaccharidová konjugovaná vakcína (adsorbovaná)

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 dávka (0,5 ml) obsahuje:

Pneumococcale polysaccharidum serotypus 1 ^{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 netyповatelného *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 bod 5.1.

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Očkovací schéma vakcíny Synflorix musí být v souladu s oficiálními doporučeními.

Kojenci od 6 týdnů do 6 měsíců věku

Základní očkování třemi dávkami

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

Základní očkování dvěma dávkami

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

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

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

Neočkovaní starší kojenci a děti ve věku ≥ 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 měsíců – 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 nebyly stanoveny.

Způsob podání

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

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na 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 nutnosť monitorovania dýchaní po dobu 48 – 72 hodín by sa mali zvážiť pri podávaní základného očkovacieho schématu ťažce nedonošeným deťom (narodené ve \leq 28. týždňa tehotenstva) a to zvlášť tým, ktoré majú v predchozí anamnéze respiračnú nezralosť. Pretože prospech očkovania je u tejto skupiny deťmi vysoký, nemala by sa vakcinácia odmietať ani oddalovať.

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

U deťmi od 2 let veku sa môže objaviť v priebehu očkovania, alebo i pred ním synkopa (mdloba) jako psychogénna reakcia na injekčnú striekačku s ihlou. Je dôležité predem zabezpečiť takéto podmienky, aby pri eventuálnej mdlobe nemohlo dôjsť 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 odpovídajícího věku dítěte v době zahájení očkování (viz bod 4.2). Data o bezpečnosti a imunogenitě nejsou u dětí nad 5 let věku zatím k dispozici.

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

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

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

skupině ve věku ≥ 24 měsíců a již očkované vakcínou Synflorix očkované 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou.

Interval mezi podáním pneumokokové konjugované vakcíny (Synflorix) a 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny by měl být nejméně 8 týdnů. Nejsou dostupné žádné údaje o tom, zda může mít podání pneumokokové polysacharidové vakcíny dětem, očkovaným v základním schématu vakcínou Synflorix, za následek sníženou odpověď na další dávky pneumokokové polysacharidové vakcíny nebo pneumokokové konjugované vakcíny.

Profylaktické podání antipyretik před 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-zarděnkám (MMR), vakcínou proti planým neštovicím (V), konjugovanou vakcínou proti meningokokům séroskupiny C (CRM₁₉₇ a TT konjugát), 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 (séroprotece 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 jedinců obdrželo 2 dávky vakcíny Synflorix.

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

Nejčastější nežádoucí účinky pozorované u kojenců po základním očkování byly: zarudnutí v místě vpichu injekce a podrážděnost, které se vyskytly u přibližně 41 %, respektive u 55 % všech podaných dávek. Po podání posilovací dávky byly nejčastějšími nežádoucími účinky bolest v místě vpichu injekce a podrážděnost, které se vyskytly 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 % 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 ≥ 38 °C a > 39 °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)
Cévní poruchy	velmi vzácné	Kawasakiho nemoc
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	méně časté	apnoe u těžce nedonošených dětí (narozených ve ≤ 28 . týdnu těhotenství) (viz bod 4.4)
Gastrointestinální poruchy	méně časté	průjem, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáně	méně časté vzácné	vyrážka kopřivka
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	velmi časté	bolest, zarudnutí, otok v místě vpichu, horečka ≥ 38 °C rektálně (věk < 2 roky)
	časté	reakce v místě podání injekce jako indurace v místě vpichu, horečka > 39 °C rektálně (věk < 2 roky)
	méně časté	reakce v místě podání injekce jako hematoma, krvácení a poškození uzlin
<i>Nežádoucí reakce dodatečně hlášené po podání posilovací dávky základního očkování a/nebo přídatného očkování:</i>		
Poruchy nervového systému	méně časté	bolest hlavy (věk od 2 do 5 let)
Gastrointestinální poruchy	méně časté	nauzea (věk od 2 do 5 let)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	časté	horečka ≥ 38 °C rektálně (věk od 2 do 5 let)
	méně časté	reakce v místě podání injekce jako svědění, horečka > 40 °C rektálně (věk < 2 roky), horečka > 39 °C rektálně (věk od 2 do 5 let), difúzní 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 < 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) byly děti randomizovány do 4 skupin podle dvou očkovacích schémat kojenců [dvoudávkové (ve věku 3, 5 měsíců) nebo třídávkové (ve věku 3, 4, 5 měsíců) základní očkovací schéma následované posilující dávkou ve věku 11 měsíců], které obdržely buď Synflorix (2/3 klastrů), nebo vakcíny proti hepatitidě jako kontrolní (1/3 klastrů). V záchytné (catch-up) kohortě děti ve věku mezi 7 – 11 měsíců v době první dávky vakcíny obdržely vakcínu Synflorix nebo vakcínu proti hepatitidě B jako kontrolní podle 2dávkového základního očkovacího schématu následovaného posilovací dávkou a děti ve věku mezi 12 – 18 měsíců v době první dávky vakcíny obdržely 2 dávky buď vakcíny Synflorix, nebo vakcínu proti hepatitidě A jako kontrolní. U invazivních onemocnění a pneumonií diagnostikovaných v nemocničním prostředí byla průměrná doba sledování od první vakcinace 24 až 28 měsíců. Ve vnořené studii byli kojenci sledováni až přibližně do věku 21 měsíců, kdy byl zhodnocen vliv vakcíny Synflorix na nasofaryngeální nosičství a AOM diagnostikované lékařem a hlášené rodiči.

Ve fázi III rozsáhlé, randomizované, dvojitě zaslepené klinické studii (Clinical Otitis Media and Pneumonia Study - COMPAS) provedené v Argentíně, 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 Invazivní pneumokokové onemocnění (zahrnující sepsi, bakteriémii, 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 prokázáného 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	
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 prokázánému 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 prokázánému IPD 66,7 % (95% CI, 21,8 – 85,9%; 7 proti 21 případům).

Účinnost po záchytné (catch-up) imunizaci

Mezi 15 447 dětmi v kohortách se záchytným (catch-up) očkováním nebyly ve skupinách 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 Pneumonie

Účinnost proti pneumonii v klinických studiích

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.

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

2.3 Akutní otitis media (AOM)

Účinnost proti AOM v klinických studiích

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 pneumokoku byla 51,5 % (95% CI: 36,8; 62,9). Účinnost vakcíny proti první epizodě NTHi AOM byla 31,1% (95% CI: -3,7; 54,2; nevýznamná). Účinnost proti 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.

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).

Jak ve studii COMPAS, tak ve 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 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 jedinců s koncentrací protilátek $\geq 0,20$ µg/ml jeden měsíc po 3. dávce

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

Geometrické průměry koncentrací protilátek (GMCs) proti sedmi společným sérotypům, vyvolaných po základním očkování vakcínou Synflorix, byly nižší než po očkování 7valentní vakcínou Prevenar. GMCs před posilovací dávkou (8 až 12 měsíců po poslední dávce základního očkování) byly obecně pro obě vakcíny podobné. Po posilovací dávce byly GMCs vyvolané vakcínou Synflorix nižší pro většinu sérotypů společných se 7valentní vakcínou Prevenar.

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

Procento očkovaných vakcínou Synflorix, kteří dosáhli 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 jedinců 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 jedinců 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 jedinců s hladinou protilátek $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ (ELISA), procento jedinců pro sérotypy 6B a 23F bylo nižší, než pro jiné sérotypy (viz tabulka 5 a tabulka 6). U jedinců očkováných dvoudávkovým základním schématem procento jedinců dosahujících titrů OPA ≥ 8 bylo nižší ve srovnání se subjekty očkoványi třídávkovým základním schématem u sérotypů 6B, 18C a 23F (74,4 %; 82,8 %; 86,3 % pro dvoudávkové schéma a 88,9 %; 96,2 %; 97,7 % pro třídávkové schéma). Celkově bylo přetrvávání imunitní odpovědi až do podání posilovací dávky v 11 měsících věku nižší u skupiny jedinců 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 jedinců 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 ostatní odpovědi byly srovnatelné.

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

Protilátky	$\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ (ELISA)					
	Po základní dávce			Po posilovací dávce		
	%	95% CI		%	95% CI	
Anti-1	98,7	95,3	99,8	100	97,5	100
Anti-4	99,3	96,4	100	100	97,5	100
Anti-5	100	97,6	100	100	97,5	100
Anti-6B	63,1	54,8	70,8	96,6	92,2	98,9
Anti-7F	99,3	96,4	100	100	97,5	100
Anti-9V	99,3	96,4	100	100	97,5	100
Anti-14	100	97,6	100	98,6	95,2	99,8
Anti-18C	99,3	96,4	100	99,3	96,3	100
Anti-19F	96,1	91,6	98,5	98,0	94,2	99,6
Anti-23F	77,6	70,2	84,0	95,9	91,3	98,5

V pokračování druhé studie bylo u jedinců s dvoudávkovým základním schématem následovaném posilovací dávkou demonstrováno přetrvávání protilátek, ve 36 - 46 měsících věku alespoň 83,7 % očkových jedinců zůstalo séropozitivních pro vakcinační sérotypy. U jedinců, kteří obdrželi třídávkové základní schéma následované posilovací dávkou, alespoň 96,5 % jedinců zůstalo séropozitivních 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 jedinců po dvoudávkovém základním očkovacím schématu a u jedinců po třídávkovém základním očkovacím schématu podobnou hladinu ELISA GMCs protilátek. Tyto hladiny protilátek byly vyšší, než hladiny pozorované u jedinců 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 jedinců 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 třech klinických studiích.

Očkování dětí ve věku 7 – 11 měsíců, 12 – 23 měsíců a dětí ve věku 2 až 5 let hodnotila první studie:

- Děti ve věku 7 – 11 měsíců byly očkovány 2 dávkami základního schématu s následnou posilovací dávkou ve druhém roce života. Imunitní odpověď po posilovací dávce vakcíny Synflorix byla v této věkové skupině obecně shodná s imunitní odpovědí pozorovanou po posilovací dávce u kojenců očkových 3 dávkami základního očkování do 6. měsíce věku.
- U dětí ve věku 12 – 23 měsíců byly imunitní odpovědi vyvolané očkováním dvěma dávkami vakcíny Synflorix srovnatelné s odpověďmi vyvolanými 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.
- U dětí ve věku od 2 do 5 let věku, které obdržely 1 dávku vakcíny Synflorix, byly protilátky ELISA GMCs 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 u kojenců mladších 6 měsíců. OPA GMTs byly podobné nebo vyšší po jedné dávce než po třídávkovém očkovacím schématu u kojenců mladších 6 měsíců s výjimkou sérotypu 5.

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

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

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

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

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 % jedinců dosáhlo koncentrace protilátek ELISA $\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$, a alespoň 81,7 % dosáhlo titerů 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 u sérotypů 4,5 a 9V u velmi nedonošených dětí a u 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 zvýšily hladiny 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 nižšího OPA GMT u sérotypu 5 u velmi nedonošených dětí. Celkově alespoň 97,6 % jedinců dosáhlo koncentrace protilátek ELISA $\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$ a alespoň 91,9 % dosáhlo titerů 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 obsah balení

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

Před aplikací musí být obsah injekční lahvičky před 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.

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/1/09/508/006

EU/1/09/508/007

EU/1/09/508/008

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. března 2009

Datum posledního prodloužení: 21. února 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 dávka (0,5 ml) obsahuje:

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

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

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Očkovací schéma vakcíny Synflorix musí být v souladu s oficiálními doporučeními.

Kojenci od 6 týdnů do 6 měsíců věku

Základní očkování třemi dávkami

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

Základní očkování dvěma dávkami

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

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

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

Neočkování 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 měsíců – 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 nebyly stanoveny.

Způsob podání

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

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na 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 odpovídajícího věku dítěte v době zahájení očkování (viz bod 4.2). Data o bezpečnosti a imunogenitě nejsou u dětí nad 5 let věku zatím k dispozici.

U 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).

Dětem mladším 2 let má být podána vakcína Synflorix v očkovacím schématu odpovídajícímu jejich věku (viz bod 4.2). Použití pneumokokové konjugované vakcíny nenahrazuje podání 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny imunokompromitovaným dětem ≥ 2 let nebo

dětem ≥ 2 let s nemocemi (jako jsou srpkovitá anémie, asplenie, infekce HIV, chronické onemocnění), které je řadí do skupiny s vyšším rizikem výskytu invazivního onemocnění způsobeného *Streptococcus pneumoniae*. Kdykoliv je to doporučeno, mají být děti v rizikové skupině ve věku ≥ 24 měsíců a již očkované vakcínou Synflorix očkovány 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou.

Interval mezi podáním pneumokokové konjugované vakcíny (Synflorix) a 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny by měl být nejméně 8 týdnů. Nejsou dostupné žádné údaje o tom, zda může mít podání pneumokokové polysacharidové vakcíny dětem, očkovaným v základním schématu vakcínou Synflorix, za následek sníženou odpověď na další dávky pneumokokové polysacharidové vakcíny nebo pneumokokové konjugované vakcíny.

Profylaktické podání antipyretik před 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-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 jedinců obdrželo 2 dávky vakcíny Synflorix.

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

Nejčastější nežádoucí účinky pozorované u kojenců po základním očkování byly: zarudnutí v místě vpichu injekce a podrážděnost, které se vyskytly u přibližně 41 %, respektive u 55 % všech podaných dávek. Po podání posilovací dávky byly nejčastějšími nežádoucími účinky bolest v místě vpichu injekce a podrážděnost, které se vyskytly 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 ≥ 38 °C a > 39 °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)
Cévní poruchy	velmi vzácné	Kawasakiho nemoc
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	méně časté	apnoe u těžce nedonošených dětí (narozených ve ≤ 28 . týdnu těhotenství) (viz bod 4.4)
Gastrointestinální poruchy	méně časté	průjem, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáně	méně časté vzácné	vyrážka kopřivka
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	velmi časté	bolest, zarudnutí, otok v místě vpichu, horečka ≥ 38 °C rektálně (věk < 2 roky)
	časté	reakce v místě podání injekce jako indurace v místě vpichu, horečka > 39 °C rektálně (věk < 2 roky)
	méně časté	reakce v místě podání injekce jako hematoma, krvácení a poškození uzlin
<i>Nežádoucí reakce dodatečně hlášené po podání posilovací dávky základního očkování a/nebo přídatného očkování:</i>		
Poruchy nervového systému	méně časté	bolest hlavy (věk od 2 do 5 let)
Gastrointestinální poruchy	méně časté	nauzea (věk od 2 do 5 let)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	časté	horečka ≥ 38 °C rektálně (věk od 2 do 5 let)
	méně časté	reakce v místě podání injekce jako svědění, horečka > 40 °C rektálně (věk < 2 roky), horečka > 39 °C rektálně (věk od 2 do 5 let), difúzní 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 < 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) randomizovány do 4 skupin podle dvou očkovacích schémat kojenců [dvoudávkové (ve věku 3, 5 měsíců) nebo třídávkové (ve věku 3, 4, 5 měsíců) základní očkovací schéma následované posilující dávkou ve věku 11 měsíců], které obdržely buď Synflorix (2/3 klastrů), nebo vakcíny proti hepatitidě jako kontrolní (1/3 klastrů). V záchytné (catch-up) kohortě dětí ve věku mezi 7 – 11 měsíci v době první dávky vakcíny obdržely vakcínu Synflorix nebo vakcínu proti hepatitidě B jako kontrolní podle 2dávkového základního očkovacího schématu následovaného posilovací dávkou a děti ve věku mezi 12 – 18 měsíci v době první dávky vakcíny obdržely 2 dávky buď vakcíny Synflorix, nebo vakcínu proti hepatitidě A jako kontrolní. U invazivních onemocnění a pneumonií diagnostikovaných v nemocničním prostředí byla průměrná doba sledování od první vakcinace 24 až 28 měsíců. Ve vnořené studii byli kojenci sledováni až přibližně do věku 21 měsíců, kdy byl zhodnocen vliv vakcíny Synflorix na nasofaryngeální nosičství a AOM diagnostikované lékařem a hlášené rodiči.

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

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	N	N			N	N	
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

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 Pneumonie

Účinnost proti pneumonii v klinických studiích

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.

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

2.3. Akutní otitis media (AOM)

Účinnost proti AOM v klinických studiích

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 pneumokoku byla 51,5 % (95% CI: 36,8; 62,9). Účinnost vakcíny proti první epizodě NTHi AOM byla 31,1 % (95% CI: -3,7; 54,2; nevýznamná). Účinnost proti 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.

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).

Jak ve studii COMPAS, tak ve 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 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 jedinců 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	1 106	97,1	373	100	2,89	1,71	4,16
Anti-6B	1 100	65,9	372	79,0	13,12	7,53	18,28
Anti-9V	1 103	98,1	374	99,5	1,37	-0,28	2,56
Anti-14	1 100	99,5	374	99,5	-0,08	-1,66	0,71
Anti-18C	1 102	96,0	374	98,9	2,92	0,88	4,57
Anti-19F	1 104	95,4	375	99,2	3,83	1,87	5,50
Anti-23F	1 102	81,4	374	94,1	12,72	8,89	16,13

Geometrické průměry koncentrací protilátek (GMCs) proti sedmi společným sérotypům, vyvolaných po základním očkování vakcínou Synflorix, byly nižší než po očkování 7valentní vakcínou Prevenar. GMCs před posilovací dávkou (8 až 12 měsíců po poslední dávce základního očkování) byly obecně pro obě vakcíny podobné. Po posilovací dávce byly GMCs vyvolané vakcínou Synflorix nižší pro většinu sérotypů společných se 7valentní vakcínou Prevenar.

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

Procento očkovaných vakcínou Synflorix, kteří dosáhli 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 jedinců 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 jedinců 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 jedinců s hladinou protilátek $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ (ELISA), procento jedinců pro sérotypy 6B a 23F bylo nižší, než pro jiné sérotypy (viz tabulka 5 a tabulka 6). U jedinců očkováných dvoudávkovým základním schématem procento jedinců 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 jedinců 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 jedinců 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 jedinců 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 jedinců 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 jedinců s dvoudávkovým základním schématem následovaném posilovací dávkou demonstrováno přetrvávání protilátek, ve 36 - 46 měsících věku alespoň 83,7 % očkovaných jedinců zůstalo séropozitivních pro vakcinační sérotypy. U jedinců, kteří obdrželi třídávkové základní schéma následované posilovací dávkou, alespoň 96,5 % jedinců zůstávalo séropozitivních 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 jedinců po dvoudávkovém základním očkovacím schématu a u jedinců po třídávkovém základním očkovacím schématu podobnou hladinu ELISA GMCs protilátek. Tyto hladiny protilátek byly vyšší, než hladiny pozorované u jedinců 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 jedinců 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 třech klinických studiích.

Očkování dětí ve věku 7 – 11 měsíců, 12 – 23 měsíců a dětí ve věku 2 až 5 let hodnotila první studie:

- Děti ve věku 7 – 11 měsíců byly očkovány 2 dávkami základního schématu s následnou posilovací dávkou ve druhém roce života. Imunitní odpověď po posilovací dávce 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.
- U dětí ve věku 12 – 23 měsíců byly imunitní odpovědi vyvolané očkováním dvěma dávkami vakcíny Synflorix srovnatelné s odpověďmi vyvolanými 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.
- U dětí ve věku od 2 do 5 let, které 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 u kojenců mladších 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.

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

Třetí klinická studie ukázala, že podání dvou dávek v odstupu dvou měsíců se zahájením očkování ve věku 36 – 46 měsíců vedlo k vyšším koncentracím protilátek ELISA GMCs a OPA

GMTs, než jaké byly pozorovány jeden měsíc po 3. dávce základního očkovacího schématu pro každý vakcinační sérotyp. Poměr jedinců 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 % jedinců 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 u sérotypů 4, 5 a 9V u velmi nedonošených dětí a u 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 zvýšily hladiny 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 % jedinců 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 obsah balení

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

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

Před aplikací musí být obsah injekční lahvičky před 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 léčivé 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. března 2009
Datum posledního prodloužení: 21. února 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

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