

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 dávka (0,5 ml) obsahuje :

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

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

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

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

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

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

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

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

Použití vakcíny Synflorix musí vycházet z oficiálních doporučení, která zohledňují dopad invazivních onemocnění u různých věkových skupin, stejně jako variabilitu epidemiologie sérotypů 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 dávku se doporučuje podat nejméně 6 měsíců po podání poslední dávky základního očkování. Upřednostňuje se podání mezi 12. až 15. měsícem věku dítěte (viz body 4.4 a 5.1).

#### *Základní očkování dvěma dávkami*

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

#### *Děti narozené mezi 27. – 36. týdnem těhotenství*

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

#### *Dříve neočkovaní starší kojenci a děti*

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

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

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost vakcíny Synflorix u dětí starších 5 let nebyla stanovena.

#### *Způsob podání*

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

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na účinné látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1, a nebo na kterýkoli proteinový nosič tohoto přípravku.

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

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

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

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

Synflorix nesmí být v žádném případě aplikován intravaskulárně nebo intradermálně. Údaje o subkutánním podání vakcíny 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 nebo otitis media způsobenými sérotypy obsaženými v této vakcíně. Předpokládá se, že ochrana proti otitis media způsobené pneumokokovými sérotypy obsaženými v této vakcíně by mohla být podstatně nižší než ochrana proti invazivním onemocněním. Navíc se předpokládá, že celková ochrana proti otitis media by mohla být omezena tím, že mezi původce otitis media patří kromě sérotypů *Streptococcus pneumoniae* obsažených ve vakcíně i 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 nebo otitis media způsobeným těmito sérotypy (viz bod 5.1).

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

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

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

Imunitní odpověď vyvolaná podáním dvou dávek vakcíny Synflorix u dětí ve věku 12-23 měsíců je srovnatelná s odpovědí vyvolanou podáním tří dávek u kojenců (viz bod 5.1). Imunitní

odpověď na posilovací dávku po podání dvou dávek dětem ve věku 12-23 měsíců nebyla hodnocena, ale posilovací dávka může být k zajištění optimální individuální ochrany potřeba.

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

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

Profylaktické podání antipyretik se doporučuje:

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

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

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

##### Použití s dalšími vakcínami

Synflorix může být podán současně s některou z následujících monovalentních nebo kombinovaných vakcín [včetně DTPa-HBV-IPV/Hib a DTPw-HBV/Hib]: vakcínou proti difterii-tetanu-pertusi s acelulární pertusovou složkou (DTPa), vakcínou proti hepatitidě B (HBV), inaktivovanou vakcínou proti dětské obrně (IPV), vakcínou proti *Haemophilus influenzae* typu b (Hib), vakcínou proti difterii-tetanu-pertusi s celobuněčnou pertusovou složkou (DTPw), vakcínou proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám (MMR), vakcínou proti planým neštovicím (V), konjugovanou vakcínou proti meningokokům séroskupiny C (CRM<sub>197</sub> a TT konjugáty), konjugovanou vakcínou proti meningokokům séroskupin A, C, W-135 a Y (TT konjugát), perorální vakcínou proti dětské obrně (OPV) a perorální vakcínou proti rotavirům. Injekce jednotlivých vakcín musí být aplikovány do různých míst.

Klinické studie prokázaly, že imunitní odpovědi a bezpečnostní profily těchto současně podávaných vakcín zůstaly nezměněny, s výjimkou odpovědi na inaktivovaný poliovirus typu 2, u kterého byly ve studiích pozorovány nekonzistentní výsledky (séroprotektce v rozmezí 78 % až 100 %). Navíc pokud v průběhu druhého roku života u dětí se základním očkováním třemi dávkami vakcíny Synflorix byla současně podána konjugovaná vakcína proti meningokokům séroskupin A, C, W-135 a Y (TT konjugát) s posilovací dávkou vakcíny Synflorix, pak byly pozorovány u jednoho pneumokokového sérotypu (18 C) nízké geometrické průměry hodnot koncentrace protilátek (GMC) a geometrické průměry titrů funkčních protilátek (OPA GMT). Toto souběžné podávání nemělo žádný dopad u dalších devíti pneumokokových sérotypů. Byla pozorována zvýšená protilátková odpověď na Hib-TT konjugát, difterický a tetanický toxoid. Klinický význam těchto pozorování není znám.

##### Použití se systémově podávanými imunosupresivními léčivými přípravky

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

### Použití s profylaktickým podáním antipyretik

Viz bod 4.4.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

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

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

Není relevantní.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

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

V klinických studiích bylo 7166 zdravým dětem a 137 nedonošeným dětem aplikováno v rámci základního očkování 21120 dávek vakcíny Synflorix. V druhém roce života bylo posilovací dávkou vakcíny Synflorix očkováno 5848 dětí a 116 nedonošených dětí. Bezpečnost byla rovněž posouzena u 435 dříve neočkovaných dětí ve věku od 2 do 5 let, z nichž 285 subjektů obdrželo 2 dávky vakcíny Synflorix. Ve všech studiích byl Synflorix podáván současně s doporučenými dětskými vakcínami.

Nejčastější nežádoucí účinky pozorované u kojenců po základním očkování byly: bolest v místě vpichu injekce a podrážděnost, které se vyskytly v přibližně 37,1 %, respektive v 50,8 % všech podaných dávek. Po podání posilovací dávky byly nejčastějšími nežádoucími účinky bolest v místě vpichu injekce a podrážděnost, které se vyskytly v přibližně 50,3 %, respektive v 52,3 %. 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.

Reaktogenita 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 37 % kojenců ve věku < 12 měsíců a u více než 60 % u dětí ve věku >12 měsíců.

Po podání posilovací dávky dětem >12 měsíců je pravděpodobnější výskyt reakcí v místě podání injekce, jako je vyrážka (méně častá) a neobvyklý pláč (méně častý) ve srovnání s mírou reakce pozorovanou u kojenců v průběhu základního očkování vakcínou Synflorix.

Reaktogenita byla vyšší u dětí, kterým byla současně podána vakcína s celobuněčnou pertusovou složkou. V klinické studii děti obdržely buď vakcínu Synflorix (N=603) nebo 7-valentní vakcínu Prevenar (N=203) současně s DTPw vakcínou. Po podání základního očkování byla hlášena horečka  $\geq 38$  °C a  $> 39$  °C u 86,1 % a 14,7 % dětí, které obdržely Synflorix, a u 82,9 % a 11,6 % u dětí očkovaných 7-valentní 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 7-valentní 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:	( $\geq 1/1000$ až $< 1/100$ )
Vzácné:	( $\geq 1/10000$ až $< 1/1000$ )
Velmi vzácné:	( $< 1/10000$ )

Třídy orgánových systémů	Četnost výskytu	Nežádoucí účinky
<b>Klinické studie</b>		
Poruchy imunitního systému	vzácné	alergické reakce (jako jsou alergická dermatitida, atopická dermatitida, ekzém)
	velmi vzácné	angioedém
Poruchy metabolismu a výživy	velmi časté	ztráta chuti k jídlu
Psychiatrické poruchy	velmi časté	podrážděnost
	vzácné	neobvyklý pláč
Poruchy nervového systému	velmi časté	ospalost
	vzácné	křeče (včetně febrilních)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	méně časté	apnoe u těžce nedonošených dětí (narozených ve $\leq 28$ . týdnu těhotenství) (viz bod 4.4)
Gastrointestinální poruchy	méně časté	průjem, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáně	vzácné	vyrážka, kopřivka
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	velmi časté	bolest, zarudnutí, otok v místě vpichu, horečka $\geq 38$ °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 $\geq 38$ °C rektálně (věk od 2 do 5 let)
	méně časté	reakce v místě podání injekce jako svědění, horečka $> 40$ °C rektálně (věk $< 2$ roky), horečka $> 39$ °C rektálně (věk od 2 do 5 let), difuzní otok končetiny v místě podání injekce, někdy zahrnující přiléhající kloub
<b>Postmarketingové sledování</b>		
Poruchy imunitního systému	velmi vzácné	anafylaxe
Poruchy nervového systému	vzácné	hypotonicko-hyporesponzivní epizoda

## 4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: vakcíny proti pneumokokům, ATC kód: J07AL52

#### Epidemiologická data

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

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

#### 1. Invazivní pneumokokové onemocnění (zahrnující sepsi, bakteriémii, meningitidu a pneumonii s bakteriémií)

#### Imunologická non-inferiorita proti 7-valentní 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. 7-valentní Prevenar). Imunitní odpověď na další tři sérotypy obsažené ve vakcíně Synflorix byla také měřena.

V přímé (head-to-head) srovnávací studii se 7-valentní vakcínou Prevenar byla pomocí metody ELISA prokázána non-inferiorita imunitní odpovědi na Synflorix pro všechny sérotypy (horní limit 96,5% intervalu spolehlivosti (CI) u rozdílů mezi skupinami >10 %), vyjma 6B a 23F (Tabulka 1). 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 7-valentní 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 2).

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 7-valentní vakcíny Prevenar na všech 7 sérotypů obsažených v obou vakcínách (95,8 %).

**Tabulka 1: Srovnávací analýza mezi 7-valentní vakcínou Prevenar a vakcínou Synflorix v procentu subjektů 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	1106	97,1	373	100	2,89	1,71	4,16
Anti-6B	1100	65,9	372	79,0	13,12	7,53	18,28
Anti-9V	1103	98,1	374	99,5	1,37	-0,28	2,56
Anti-14	1100	99,5	374	99,5	-0,08	-1,66	0,71

Anti-18C	1102	96,0	374	98,9	2,92	0,88	4,57
Anti-19F	1104	95,4	375	99,2	3,83	1,87	5,50
Anti-23F	1102	81,4	374	94,1	12,72	8,89	16,13

Geometrický průměr koncentrací protilátek (GMCs) proti sedmi společným sérotypům, vyvolaných po základním očkování vakcínou Synflorix, byl nižší než po očkování 7-valentní 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 7-valentní vakcínou Prevenar.

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

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

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.

#### Protektivní účinnost proti IPD v klinické studii

V III/IV rozsáhlé, dvojité zaslepené, cluster-randomizované, kontrolované, klinické studii provedené ve Finsku (FinIP), u 30 528 kojenců ve věku mladším než 7 měsíců v době vstupu do studie a 15 449 dětí ve věku 7 až 18 měsíců v době vstupu do studie byl sledován výskyt invazivního onemocnění po průměrnou dobu 25 a 28 měsíců a byli zahrnuti do analýzy účinnosti. Děti byly zařazovány do 78 klastrů. Jednotlivé klastry byly randomizovány podle dvou očkovacích schémat kojenců (dvoudávkové nebo trojdávkové základní očkovací schéma následované posilující dávkou ve schématu: 2+1 nebo 3+1) do 4 podskupin, které obdržely buď vakcínu Synflorix (52 klastrů), nebo vakcíny proti hepatitidě jako kontrolní (26 klastrů).

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

Účinnost vakcíny byla demonstrována v prevenci mikrobiologicky prokázaného IPD způsobeného pneumokokovými sérotypy obsaženými ve vakcíně po podání Synflorixu kojencům ve schématu 2+1, nebo 3+1 (viz tabulka 2).

**Tabulka 2: Počet případů IPD způsobených vakcinačními sérotypy a účinnost vakcíny u kojenců mladších 7 měsíců při vstupu do studie, kterým byla podána alespoň jedna dávka vakcíny (celková kohorta očkováných kojenců)**



Druh IPD	Počet případů IPD			VE (95% CI)	
	Synflorix 3+1 schéma (N=10 273)	Synflorix 2+1 schéma (N=10 054)	Kontrolní (HBV) <sup>(2)</sup> (N=10 201)	3+1 schéma	2+1 schéma
Vakcinační sérotyp IPD <sup>(1)</sup>	0	1	12	100 % <sup>(3)</sup> (82,8; 100)	91,8 % <sup>(4)</sup> (58,3; 99,6)
Sérotyp 6B IPD	0	0	5	100 % (54,9; 100)	100 % (54,5; 100)
Sérotyp 14 IPD	0	0	4	100 % (39,6; 100)	100 % (43,3; 100)

IPD invazivní pneumokokové onemocnění

VE účinnost vakcíny

N počet jedinců ve skupině

CI interval spolehlivosti

(1) 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).

(2) spojené dvě kontrolní skupiny kojenců

(3) p-value < 0,0001

(4) p-value=0,0009

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.

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

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

Mezi 15 449 dětmi v kohortách se záchytným (catch-up) očkováním nebyly ve skupinách očkovaných vakcínou Synflorix žádné kultivačně prokázané případy IPD, zatímco bylo pozorováno 5 případů IPD způsobených vakcinačními sérotypy v kontrolních skupinách (sérotypy 4, 6B, 7F, 14 a 19F).

#### Protektivní 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 7-valentní 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 7-valentní 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. Akutní otitis media (AOM)

Ve velké randomizované dvojité zaslepené studii Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial (POET) provedené v České republice a na Slovensku byla 4 968 kojencům v očkovacím schématu 3, 4, 5 a 12-15 měsíců podávána 11-valentní kandidátní vakcína (11Pn-PD), která

obsahovala 10 sérotypů obsažených ve vakcíně Synflorix (a navíc obsahující sérotyp 3, u něhož nebyla účinnost prokázána) nebo kontrolní vakcína (vakcína proti hepatitidě A).

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

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

### 3. Další data týkající se imunogenity

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

##### *Třídávkové základní očkovací schéma*

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

Ve druhé studii byla imunogenita srovnávána po dvou nebo třech dávkách vakcíny Synflorix. I když nebyl významný rozdíl mezi oběma skupinami v procentech subjektů s hladinou protilátek  $\geq 0,20$   $\mu\text{g/ml}$  (ELISA), procento subjektů pro sérotypy 6B a 23F bylo nižší, než pro jiné sérotypy (viz tabulka 3 a 4). U subjektů očkováných dvoudávkovým základním schématem procento subjektů dosahujících titrů OPA  $\geq 8$  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-ti měsících věku nižší u skupiny subjektů očkováných dvoudávkovým základním schématem. U obou schémat očkování byla pozorována odpověď na posilovací dávku svědčící o imunologickém primingu pro každý sérotyp (tabulka 3 a

tabulka 4). Po posilovací dávce, bylo pozorováno nižší procento subjektů s titry OPA  $\geq 8$  pro dvoudávkové schéma u sérotypů 5 (87,2% versus 97,5% pro třídávkové schéma) a 6B (81,1 % versus 90,3 %), všechny odpovědi byly srovnatelné.

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

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

**Tabulka 4: Procento subjektů očkových třídávkovým základním schématem s hladinou protilátek  $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$  jeden měsíc po základním očkování a jeden měsíc po posilovací dávce**

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

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

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

*Dříve neočkováni starší kojenci a děti*

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

Očkování dětí ve věku 7 – 11 měsíců, 12 – 23 měsíců a dětí ve věku 2 až 5 let hodnotila jedna studie. Ve skupině dětí ve věku 7 – 11 měsíců byly děti očkovány 2-ma dávkami základního schématu s následnou posilovací dávkou ve druhém roce života. Imunitní odpověď po posilovací dávce vakcíny Synflorix byla v této věkové skupině obecně shodná s imunitní odpovědí pozorovanou po posilovací dávce u kojenců očkováných 3-mi dávkami základního očkování do 6. měsíce věku.

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

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

Druhá klinická studie prokázala, že podání dvou dávek v odstupu dvou měsíců se zahájením ve věku 36-46 měsíců vedly k vyšší koncentraci protilátek ELISA GMC a OPA GMT, než byly sledovány jeden měsíc po 3. dávce základního očkovacího schématu pro každý vakcinační sérotyp. Poměr subjektů s koncentrací protilátek ELISA  $\geq 0,2$   $\mu\text{g/ml}$  nebo s titrem OPA  $\geq 8$  pro každý vakcinační sérotyp byl srovnatelný nebo vyšší v catch-up skupině, než u kojenců očkováných třemi dávkami základního očkovacího schématu.

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

V klinické studii bylo prokázáno, že Synflorix může být bezpečně podán ve druhém roce života jako posilovací dávka dětem očkovaným třemi dávkami základního očkování 7-valentní 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 7-valentní vakcínou Prevenar. Nicméně děti, které byly v základním schématu očkovány 7-valentní vakcínou Prevenar, nebyly v základním schématu očkovány proti dalším sérotypům obsaženým ve vakcíně Synflorix (1, 5 a 7F). Proto u dětí této věkové skupiny očkováných jednou dávkou vakcíny Synflorix nelze předvídat úroveň a délku trvání ochrany proti invazivním pneumokokovým onemocněním a otitis media způsobeným těmito třemi sérotypy.

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

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

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

snížených protilátek OPA GMTs u sérotypu 5 u velmi nedonošených dětí. Klinická významnost těchto rozdílů není známa.

Jeden měsíc po posilovací dávce se zvýšila hladina protilátek ELISA GMCs a OPA GMTs u všech sérotypů, toto svědčí pro imunologickou paměť. Podobně byly protilátky GMCs a OPA GMTs pozorovány u všech dětí s výjimkou nižších protilátek OPA GMT u sérotypu 5 u velmi nedonošených dětí. Celkově alespoň 97,6 % subjektů dosáhlo koncentrace protilátek ELISA  $\geq 0,2$   $\mu\text{g/ml}$  a alespoň 91,9 % dosáhlo titerů OPA  $\geq 8$  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 11-valentní 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 uchování**

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

Chraňte před mrazem.

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

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

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

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

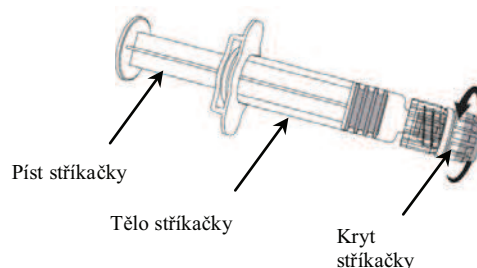
Před aplikací musí být obsah předplněné injekční stříkačky před a po protřepání vizuálně zkontrolován na přítomnost cizorodých částic a/nebo na změnu vzhledu. Jestliže svým vzhledem nevyhovuje, je třeba ji vyřadit.

Vakcínu je třeba aplikovat po dosažení pokojové teploty.

Obsah předplněné injekční stříkačky musí být před aplikací dobře protřepán.

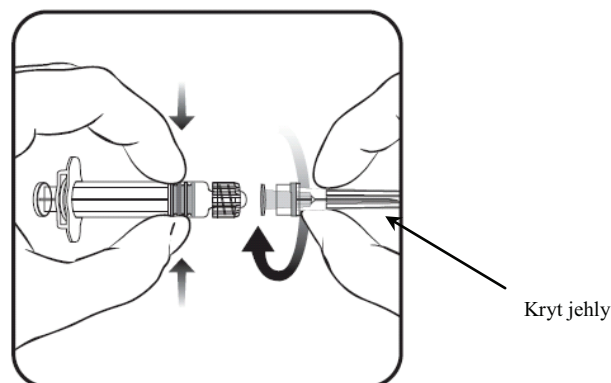
### Pokyny k podávání vakcíny předplněnou injekční stříkačkou

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



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

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



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

## **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/>.