LEKÁRNICI ZA ŽIVOT
*Dilectio Dei honorabilis sapientia.*

# Register svedomiu repugnantných liečiv

**Lekárnici za život – Slovensko, o .z.**
IČO: 51957175
Rabčianska 614
029 43 Zubrohlava
https://lzz.sk

| | | |
|---|---|---|
| ⑥ Iné | **✔ Synflorix injekčná suspenzia sus inj 10x0,5 ml (liek.inj.skl.)** | ⊙ Možno vydávať |

Dispenza?ný protokol 6.D1 - vakcíny eticky nesporné

| Interné údaje: | |
|---|---|
| Dátum ostatnej revízie: | **2020-03-16 14:09:00** |
| Interné číslo záznamu: | **3047** |
| **Registračné informácie:** | |
| Aplikačná forma: | **injekčná suspenzia** |
| Registračné číslo produktu: | **EU/1/09/508/007** |
| Kód štátnej autority (ŠÚKL): | **69870** |
| ATC klasifikácia III. stupňa: | **HLJ07A - Bakteriálne očkovacie látky** |
| ATC klasifikácia IV. stupňa: | **HLJ07AL - Očkovacie látky proti pneumokokom** |
| Stav: | **✔ Aktívny** |
| Výdaj: | **★ Viazaný** |
| V SR od: | **03/2009** |
| Cena orientačne [€]: | |

Lekárnici za život – Slovensko, o .z.
IČO: 51957175
Rabčianska 614
029 43 Zubrohlava
https://lzz.sk

## Súhrn charakteristických vlastností lieku [SPC]:

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU 1. NÁZOV LIEKU Synflorix injekčná suspenzia v naplnenej injekčnej striekačke Synflorix injekčná suspenzia Synflorix injekčná suspenzia vo viacdávkovom balení (2 dávky) Synflorix injekčná suspenzia vo viacdávkovom balení (4 dávky) Pneumokoková polysacharidová konjugovaná očkovacia látka (adsorbovaná) 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE 1 dávka (0,5 ml) obsahuje: Pneumokokový polysacharid sérotyp 11,2 1 mikrogram Pneumokokový polysacharid sérotyp 41,2 3 mikrogramy Pneumokokový polysacharid sérotyp 51,2 1 mikrogram Pneumokokový polysacharid sérotyp 6B1,2 1 mikrogram Pneumokokový polysacharid sérotyp 7F1,2 1 mikrogram Pneumokokový polysacharid sérotyp 9V1,2 1 mikrogram Pneumokokový polysacharid sérotyp 141,2 1 mikrogram Pneumokokový polysacharid sérotyp 18C1,3 3 mikrogramy Pneumokokový polysacharid sérotyp 19F1,4 3 mikrogramy Pneumokokový polysacharid sérotyp 23F1,2 1 mikrogram 1 adsorbovaný na fosforečnan hlinitý celkovo 0,5 miligramu Al3+ 2 konjugovaný na proteín D (odvodený od netypizovateľného Haemophilus influenzae) ako proteínový nosič 9 - 16 mikrogramov 3 konjugovaný na tetanový toxoid ako proteínový nosič 5 - 10 mikrogramov 4 konjugovaný na difterický toxoid ako proteínový nosič 3 - 6 mikrogramov Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1. 3. LIEKOVÁ FORMA Injekčná suspenzia (injekcia). Očkovacia látka je biela, zakalená suspenzia. 4. KLINICKÉ ÚDAJE 4.1 Terapeutické indikácie Aktívna imunizácia dojčiat a detí vo veku od 6 týždňov do 5 rokov proti invazívnemu ochoreniu, pneumónii a akútnej otitis media, ktoré sú vyvolané Streptococcus pneumoniae. Informácie o ochrane pred špecifickými pneumokokovými sérotypmi, pozri časti 4.4 a 5.1. O použití Synflorixu sa má rozhodnúť na základe oficiálnych odporúčaní pri zohľadnení dopadu pneumokokových ochorení v rôznych vekových skupinách, ako aj epidemiologickej rozmanitosti v rôznych zemepisných oblastiach. 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania Dávkovanie Imunizačné schémy Synflorixu sa majú zakladať na oficiálnych odporúčaniach. Dojčatá vo veku od 6 týždňov do 6 mesiacov Trojdávkové základné očkovanie Odporúčaná imunizačná schéma zaisťujúca optimálnu ochranu pozostáva zo štyroch dávok, každá po 0,5 ml. Základné očkovanie dojčiat pozostáva z troch dávok, pričom prvá dávka sa zvyčajne podá vo veku 2 mesiacov a medzi podaním dávok má uplynúť minimálne 1 mesiac. Prvá dávka sa môže podať už vo veku 6 týždňov. Posilňovaciu (štvrtú) dávku sa odporúča podať po uplynutí minimálne 6 mesiacov od poslednej dávky základného očkovania a môže sa podať vo veku od 9 mesiacov (najlepšie vo veku medzi 12 a 15 mesiacmi) (pozri časti 4.4 a 5.1). Dvojdávkové základné očkovanie Alternatívne sa môže použiť očkovacia schéma pozostávajúca z troch dávok, každá po 0,5 ml, a to v prípade, že sa Synflorix podáva ako súčasť programu rutinnej imunizácie dojčiat. Prvá dávka sa môže podať už vo veku 6 týždňov a druhá dávka sa podá o 2 mesiace neskôr. Posilňovaciu (tretiu) dávku sa odporúča podať po uplynutí minimálne 6 mesiacov od poslednej dávky základného očkovania a môže sa podať vo veku od 9 mesiacov (najlepšie vo veku medzi 12 a 15 mesiacmi) (pozri časť 5.1). Predčasne narodené dojčatá (narodené medzi 27 až 36 týždňami gravidity) U nedonosených dojčiat narodených po minimálne 27 týždňoch gestačného veku pozostáva odporúčaná imunizačná schéma zo štyroch dávok, každá po 0,5 ml. Základné očkovanie dojčiat pozostáva z troch dávok, pričom prvá dávka sa podá vo veku 2 mesiacov a medzi podaním dávok má uplynúť minimálne 1 mesiac. Posilňovaciu (štvrtú) dávku sa

odporúča podať po uplynutí minimálne 6 mesiacov od poslednej dávky základného očkovania (pozri časti 4.4 a 5.1). Neočkované dojčatá a deti vo veku ≥ 7 mesiacov dojčatá vo veku 7 - 11 mesiacov: Očkovacia schéma pozostáva z dvoch základných 0,5 ml dávok, pričom medzi podaním dávok má uplynúť minimálne 1 mesiac. Posilňovaciu (tretiu) dávku sa odporúča podať v druhom roku života, pričom po podaní poslednej základnej dávky majú uplynúť minimálne 2 mesiace. deti vo veku 12 mesiacov - 5 rokov: Očkovacia schéma pozostáva z dvoch 0,5 ml dávok, pričom medzi podaním dávok majú uplynúť minimálne 2 mesiace. Odporúča sa, aby jedinci, ktorí dostanú prvú dávku Synflorixu, dokončili celú očkovaciu schému Synflorixom. Špeciálne populácie Jedincom trpiacim základnými ochoreniami (akými sú infekcia vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV), kosáčikovitá anémia (sickle cell disease, SCD) alebo dysfunkcia sleziny), ktoré ich predisponujú na invazívne pneumokokové ochorenie, sa Synflorix môže podávať podľa schém uvedených vyššie, ale u dojčiat, u ktorých sa očkovanie začína vo veku od 6 týždňov do 6 mesiacov, sa má na základné očkovanie použiť 3-dávková schéma (pozri časti 4.4 a 5.1). Pediatrická populácia Bezpečnosť a účinnosť Synflorixu u detí starších ako 5 rokov neboli stanovené. Spôsob podávania Očkovacia látka sa podáva intramuskulárnou injekciou. Uprednostňovaným miestom podania je anterolaterálna strana stehna u dojčiat alebo deltový sval hornej časti ramena u malých detí. 4.3 Kontraindikácie Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na niektorý z proteínových nosičov. Tak ako pri iných očkovacích látkach, podanie Synflorixu sa má odložiť u jedincov so závažným akútnym horúčkovým ochorením. Prítomnosť slabej infekcie, ako je nádcha, však nemá viesť k odloženiu očkovania. 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní Sledovateľnosť Na zlepšenie sledovateľnosti biologických liekov sa má jasne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku. Pred imunizáciou Tak ako pri všetkých injekčne podávaných očkovacích látkach, musí byť pre prípad anafylaktickej reakcie, zriedkavo sa vyskytujúcej po podaní očkovacej látky, vždy okamžite k dispozícii zodpovedajúca liečba a lekársky dohľad. Pri podávaní základných imunizačných dávok veľmi predčasne narodeným deťom (narodené do a vrátane 28. týždňa gravidity) a obzvlášť deťom, ktoré majú v predchádzajúcej anamnéze nezrelosť dýchacej sústavy, je potrebné brať do úvahy potenciálne riziko apnoe a potrebu monitorovania dýchacích funkcií počas 48 - 72 h. Vzhľadom na to, že prínos očkovania je v tejto skupine detí vysoký, očkovanie sa nemá odoprieť alebo odložiť. Synflorix sa nesmie za žiadnych okolností podať intravaskulárne ani intradermálne. Údaje o subkutánnom podaní Synflorixu nie sú k dispozícii. U detí vo veku od 2 rokov sa môže vyskytnúť synkopa (strata vedomia) po alebo dokonca pred akýmkoľvek očkovaním ako psychogénna odpoveď na vpich ihlou. Je dôležité, aby sa zaviedli postupy na predchádzanie zraneniu zo straty vedomia. Tak ako iné očkovacie látky podávané intramuskulárne, aj Synflorix sa má podávať opatrne jedincom s trombocytopéniou alebo s akoukoľvek poruchou koagulácie, pretože po intramuskulárnom podaní môže u týchto jedincov nastať krvácanie. Informácie o ochrane poskytnutej očkovacou látkou Treba sa tiež riadiť oficiálnymi odporúčaniami pre imunizáciu proti záškrtu, tetanu a Haemophilus influenzae typ b. Nie sú k dispozícii dostatočné dôkazy o tom, že Synflorix poskytuje ochranu pred pneumokokovými sérotypmi, ktoré nie sú obsiahnuté v očkovacej látke, s výnimkou skrížene reagujúceho sérotypu 19A (pozri časť 5.1) alebo pred netypizovateľným Haemophilus influenzae. Synflorix neposkytuje ochranu pred inými mikroorganizmami. Tak ako každá očkovacia látka, ani Synflorix nemusí chrániť všetkých očkovaných jedincov pred invazívnym pneumokokovým ochorením, pneumóniou alebo otitis media, ktoré sú vyvolané sérotypmi obsiahnutými v očkovacej látke a skrížene reagujúcim sérotypom 19A. Navyše, keďže otitis media a pneumóniu vyvolávajú mnohé mikroorganizmy, iné ako sérotypy Streptococcus pneumoniae zastúpené v

očkovacej látke, očakáva sa, že celková ochrana pred týmito ochoreniami bude obmedzená a značne nižšia než ochrana pred invazívnym ochorením vyvolaným sérotypmi obsiahnutými v očkovacej látke a sérotypom 19A (pozri časť 5.1). V klinických štúdiách Synflorix vyvolal imunitnú odpoveď na všetkých desať sérotypov obsiahnutých v očkovacej látke, ale stupeň odpovede bol medzi jednotlivými sérotypmi rôzny. Funkčná imunitná odpoveď na sérotypy 1 a 5 bola nižšieho stupňa než odpoveď na všetky ostatné sérotypy obsiahnuté v očkovacej látke. Nie je známe, či táto nižšia funkčná imunitná odpoveď na sérotypy 1 a 5 bude viesť k nižšej účinnosti ochrany pred invazívnym ochorením, pneumóniou alebo otitis media, ktoré sú vyvolané týmito sérotypmi (pozri časť 5.1). Deti majú dostať dávkovaciu schému Synflorixu, ktorá zodpovedá ich veku v čase začatia očkovania (pozri časť 4.2). Imunosupresívna liečba a imunodeficiencia Deti s narušenou schopnosťou imunitnej odpovede, či už v dôsledku imunosupresívnej liečby, genetického defektu, infekcie vírusom HIV, prenatálnej expozície antiretrovírusovej liečbe a/alebo HIV alebo iných príčin, môžu mať zníženú protilátkovú odpoveď po očkovaní. K dispozícii sú údaje o bezpečnosti a imunogenite u dojčiat infikovaných HIV (asymptomatických alebo s miernymi príznakmi podľa klasifikácie WHO), u HIV-negatívnych dojčiat narodených HIV-pozitívnym matkám, u detí s kosáčikovitou anémiou a u detí s dysfunkciou sleziny (pozri časti 4.8 a 5.1). K dispozícii nie sú údaje o bezpečnosti a imunogenite Synflorixu u jedincov patriacich do iných špecifických skupín s oslabeným imunitným systémom a očkovanie sa má zvážiť v každom jednotlivom prípade (pozri časť 4.2). Použitie konjugovanej pneumokokovej očkovacej látky nenahrádza použitie 23-valentných polysacharidových pneumokokových očkovacích látok u detí vo veku ≥ 2 roky so stavmi (ako napríklad kosáčikovitá anémia, asplénia, infekcia vírusom HIV, chronické ochorenie alebo iné stavy spojené s oslabeným imunitným systémom), ktoré ich vystavujú vyššiemu riziku vzniku invazívneho ochorenia spôsobeného Streptococcus pneumoniae. Vždy, keď sa to odporúča, sa má rizikovým deťom, ktoré sú vo veku ≥ 24 mesiacov a už dostali základné očkovanie Synflorixom, podať 23-valentná polysacharidová pneumokoková očkovacia látka. Medzi podaním konjugovanej pneumokokovej očkovacej látky (Synflorix) a 23-valentnej polysacharidovej pneumokokovej očkovacej látky má uplynúť minimálne 8 týždňov. Nie sú k dispozícii údaje o tom, či podanie polysacharidovej pneumokokovej očkovacej látky deťom so základným očkovaním Synflorixom môže viesť k zníženej odpovedi na ďalšie dávky polysacharidovej pneumokokovej očkovacej látky alebo na konjugovanú pneumokokovú očkovaciu látku. Profylaktické použitie antipyretík Profylaktické podávanie antipyretík pred podaním očkovacích látok alebo bezprostredne po ich podaní môže znížiť výskyt a intenzitu horúčkových reakcií po očkovaní. Klinické údaje získané pri paracetamole a ibuproféne poukazujú na to, že profylaktické podanie paracetamolu môže znížiť výskyt horúčky, zatiaľ čo pri profylaktickom podaní ibuprofénu sa preukázal obmedzený vplyv na zníženie výskytu horúčky. Klinické údaje poukazujú na to, že paracetamol môže znížiť imunitnú odpoveď na Synflorix. Klinický význam tohto zistenia však nie je známy. Použitie profylaktických antipyretických liekov sa odporúča: u všetkých detí, ktorým sa Synflorix podáva súčasne s očkovacou látkou obsahujúcou celobunkovú zložku pertussis, kvôli vyššiemu výskytu horúčkových reakcií (pozri časť 4.8). u detí so záchvatovými poruchami alebo s febrilnými kŕčmi v predchádzajúcej anamnéze. Antipyretická liečba sa má začať v súlade s miestnymi liečebnými smernicami. 4.5 Liekové a iné interakcie Použite s inými očkovacími látkami Synflorix sa môže podať súbežne s ktoroukoľvek z nasledujúcich monovalentných alebo kombinovaných očkovacích látok [vrátane DTPa-HBV-IPV/Hib a DTPw-HBV/Hib]: s očkovacou látkou proti záškrtu-tetanu-čiernemu kašľu (acelulárna zložka pertussis) (DTPa), očkovacou látkou proti hepatitíde B (HBV), inaktivovanou očkovacou látkou proti detskej obrne (IPV), očkovacou látkou proti Haemophilus influenzae typ b

(Hib), očkovacou látkou proti záškrtu-tetanu-čiernemu kašľu (celobunková zložka pertussis) (DTPw), očkovacou látkou proti osýpkam-príušniciam-ružienke (MMR), očkovacou látkou proti ovčím kiahňam (V), konjugovanou očkovacou látkou proti meningokokom séroskupiny C (CRM197 a TT konjugáty), konjugovanou očkovacou látkou proti meningokokom séroskupín A, C, W-135 a Y (TT konjugát), perorálnou očkovacou látkou proti detskej obrne (OPV) a perorálnou očkovacou látkou proti rotavírusom. Rôzne injekčne podávané očkovacie látky sa vždy majú podať do rôznych miest vpichu. Klinické štúdie preukázali, že imunitná odpoveď na súbežne podané očkovacie látky a ich bezpečnostný profil nie je ovplyvnený, s výnimkou odpovede na inaktivovanú očkovaciu látku proti poliovírusu typu 2, pri ktorej výsledky v štúdiách neboli jednoznačné (miera séroprotekcie sa pohybovala od 78 % do 100 %). Okrem toho, keď sa očkovacia látka proti meningokokom séroskupín A, C, W-135 a Y (TT konjugát) podala súbežne s posilňovacou dávkou Synflorixu počas druhého roka života u detí so základným očkovaním 3 dávkami Synflorixu, pozoroval sa nižší geometrický priemer koncentrácií protilátok (GMC) a nižší geometrický priemer titrov protilátok stanovených pomocou opsonofagocytózneho testu (OPA GMT) pri jednom pneumokokovom sérotype (18C). Súbežné podanie nemalo žiaden vplyv na ostatných deväť pneumokokových sérotypov. Pozorovala sa zvýšená protilátková odpoveď na Hib-TT konjugát, difterický a tetanový antigén. Klinický význam tohto zistenia nie je známy. Použitie so systémovými imunosupresívnymi liekmi Tak ako pri iných očkovacích látkach, je možné očakávať, že u pacientov liečených imunosupresívami sa nemusí dosiahnuť dostatočná odpoveď. Použitie s profylaktickým podávaním antipyretík Klinické údaje poukazujú na to, že profylaktické podanie paracetamolu na zníženie výskytu možných febrilných reakcií po očkovaní, môže znížiť imunitnú odpoveď na Synflorix. Klinický význam tohto zistenia však nie je známy. Pozri časť 4.4. 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia Synflorix nie je určený na použitie u dospelých. Údaje o použití u gravidných alebo dojčiacich žien a reprodukčné štúdie na zvieratách nie sú k dispozícii. 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje Netýka sa. 4.8 Nežiaduce účinky Súhrn bezpečnostného profilu Hodnotenie bezpečnosti Synflorixu sa zakladalo na klinických štúdiách, v ktorých sa v rámci základného očkovania podalo 63 905 dávok Synflorixu 22 429 zdravým deťom a 137 nedonoseným dojčatám. Okrem toho sa 19 466 deťom a 116 nedonoseným dojčatám podala posilňovacia dávka Synflorixu v druhom roku života. Bezpečnosť sa hodnotila aj u 435 predtým neočkovaných detí vo veku od 2 do 5 rokov, z ktorých 285 jedincom sa podali 2 dávky Synflorixu. Vo všetkých štúdiách sa Synflorix podával súbežne s odporúčanými detskými očkovacími látkami. U dojčiat boli najčastejšie nežiaduce reakcie pozorované po základnom očkovaní začervenanie v mieste vpichu, ktoré sa vyskytlo približne po 41 % všetkých dávok a podráždenosť, ktorá sa vyskytla približne po 55 % všetkých dávok. Po podaní posilňovacej dávky boli najčastejšími nežiaducimi reakciami bolesť v mieste vpichu a podráždenosť, ktorých výskyt bol v danom poradí približne 51 % a 53 %. Väčšina týchto reakcií bola mierneho až stredne ťažkého stupňa závažnosti a neboli dlhotrvajúce. Po podaní následných dávok základnej očkovacej schémy sa nepozorovalo zvýšenie výskytu alebo závažnosti nežiaducich reakcií. Lokálna reaktogenita po schéme základného očkovania bola podobná u dojčiat vo veku 12 mesiacov a u detí vo veku > 12 mesiacov, s výnimkou bolesti v mieste vpichu, ktorej výskyt sa zvyšoval so zvyšujúcim sa vekom: bolesť bola hlásená u viac než 39 % dojčiat vo veku 12 mesiacov a u viac než 58 % detí vo veku > 12 mesiacov. Po podaní posilňovacej dávky je u detí vo veku > 12 mesiacov väčšia pravdepodobnosť výskytu reakcií v mieste vpichu v porovnaní s ich výskytom pozorovaným u detí počas základného očkovania Synflorixom. Po doočkovaní (tzv. catch-up očkovanie) u detí vo veku 12 až 23 mesiacov bola urtikária hlásená častejšie (menej častá) v porovnaní s výskytom pozorovaným u dojčiat počas základného

očkovania a po podaní posilňovacej dávky. Reaktogenita bola vyššia u detí, ktorým sa súbežne podala očkovacia látka obsahujúca celobunkovú zložku pertussis. V klinickej štúdii sa deťom súbežne s očkovacou látkou obsahujúcou DTPw podal buď Synflorix (N=603) alebo 7-valentný Prevenar (N=203). Po základnej očkovacej schéme bola horúčka ≥ 38 °C hlásená u 86,1 % detí a horúčka >39 °C u 14,7 % detí, ktorým sa podal Synflorix a u 82,9 % a 11,6 % detí očkovaných 7-valentným Prevenarom. V porovnávacích klinických štúdiách bol výskyt miestnych a celkových nežiaducich udalostí hlásených do 4 dní po každej dávke očkovacej látky v rovnakom rozmedzí ako po očkovaní 7-valentným Prevenarom. Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií Nežiaduce reakcie (týkajúce sa všetkých vekových skupín) sú zoradené do kategórií podľa frekvencie. Frekvencie sú hlásené ako: Veľmi časté: (≥ 1/10) Časté: (≥ 1/100 až 1/10) Menej časté: (≥ 1/1 000 až 1/100) Zriedkavé: (≥ 1/10 000 až 1/1 000) Veľmi zriedkavé: ( 1/10 000) V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Trieda orgánových systémov Frekvencia Nežiaduce reakcie Klinické skúšania Poruchy imunitného systému Zriedkavé Alergické reakcie (akými sú ekzém, alergická dermatitída, atopická dermatitída) Veľmi zriedkavé Angioedém Poruchy metabolizmu a výživy Veľmi časté Nechutenstvo Psychické poruchy Veľmi časté Podráždenosť Menej časté Nezvyčajný plač Poruchy nervového systému Veľmi časté Ospalosť Zriedkavé Kŕče (vrátane horúčkových kŕčov) Poruchy ciev Veľmi zriedkavé Kawasakiho choroba Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína Menej časté Apnoe u veľmi predčasne narodených detí (do a vrátane 28. týždňa gravidity) (pozri časť 4.4) Poruchy gastrointestinálneho traktu Menej časté Hnačka, vracanie Poruchy kože a podkožného tkaniva Menej časté Vyrážka Zriedkavé Urtikária Celkové poruchy a reakcie v mieste podania Veľmi časté Horúčka ≥38 °C meraná rektálne (vek 2 roky), bolesť, začervenanie, opuch v mieste vpichu Časté Horúčka > 39 °C meraná rektálne (vek 2 roky), reakcie v mieste vpichu ako indurácia v mieste vpichu Menej časté Reakcie v mieste vpichu ako hematóm, krvácanie a uzlík v mieste vpichu Nežiaduce reakcie dodatočne hlásené po podaní posilňovacej dávky základného očkovania a/alebo po doočkovaní (tzv. catch-up očkovanie): Poruchy nervového systému Menej časté Bolesť hlavy (vek od 2 do 5 rokov) Poruchy gastrointestinálneho traktu Menej časté Nauzea (vek od 2 do 5 rokov) Celkové poruchy a reakcie v mieste podania Časté Horúčka ≥ 38 °C meraná rektálne (vek od 2 do 5 rokov) Menej časté Horúčka > 40 °C meraná rektálne (vek 2 roky), horúčka > 39 °C meraná rektálne (vek od 2 do 5 rokov), reakcie v mieste vpichu ako difúzny opuch očkovanej končatiny, niekedy postihujúci susedný kĺb, pruritus Skúsenosti získané po uvedení očkovacej látky na trh Poruchy imunitného systému Veľmi zriedkavé Anafylaxia Poruchy nervového systému Zriedkavé Hypotonicko-hyporesponzívna epizóda Osobitné populácie Bezpečnosť Synflorixu sa hodnotila u 83 HIV-pozitívnych (HIV+/+) dojčiat (asymptomatických alebo s miernymi príznakmi podľa klasifikácie WHO), u 101 HIV-negatívnych dojčiat narodených HIV-pozitívnym matkám (HIV+/-) a u 50 dojčiat s kosáčikovitou anémiou (SCD), ktoré dostali základné očkovanie. Posilňovacia dávka sa v uvedenom poradí podala 76, 96 a 49 z týchto dojčiat. Bezpečnosť Synflorixu sa hodnotila aj u 50 detí s SCD, u ktorých sa očkovanie začalo vo veku 7 - 11 mesiacov, pričom všetkým z nich sa podala posilňovacia dávka, a u 50 detí so SCD, u ktorých sa očkovanie začalo vo veku 12 - 13 mesiacov. Výsledky ukazujú, že reaktogenita a bezpečnostný profil Synflorixu sú medzi týmito vysoko rizikovými skupinami a zdravými deťmi porovnateľné. Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. 4.9 Predávkovanie Nebol hlásený žiaden prípad predávkovania. 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI 5.1 Farmakodynamické

vlastnosti Farmakoterapeutická skupina: očkovacie látky, očkovacie látky proti pneumokokom ATC kód: J07AL52 Epidemiologické údaje Desať sérotypov obsiahnutých v tejto očkovacej látke predstavuje hlavné sérotypy vyvolávajúce ochorenie v Európe a sú zodpovedné za približne 56 % až 90 % prípadov invazívneho pneumokokového ochorenia (IPO) u detí vo veku 5 rokov. V tejto vekovej skupine sú sérotypy 1, 5 a 7F zodpovedné za 3,3 % až 24,1 % prípadov IPO v závislosti od krajiny a sledovaného časového obdobia. Pneumónia rôznych etiológií je z globálneho hľadiska hlavnou príčinou detskej morbidity a mortality. V prospektívnych štúdiách sa odhadlo, že Streptococcus pneumoniae je zodpovedný za 30 - 50 % prípadov pneumónie. Akútna otitis media (AOM) je časté detské ochorenie s rôznou etiológiou. Baktérie môžu byť zodpovedné za 60 - 70 % klinických epizód AOM. Celosvetovo sú najčastejšou príčinou bakteriálnej AOM Streptococcus pneumoniae a netypizovateľný Haemophilus influenzae (NTHi). Účinnosť a efektívnosť v klinických skúšaniach V rozsiahlom, dvojito zaslepenom, klastrovo-randomizovanom, kontrolovanom klinickom skúšaní fázy III/IV vo Fínsku (FinIP) boli deti randomizované do 4 skupín podľa dvoch dojčenských očkovacích schém [2-dávková (3-5 mesiacov veku) alebo 3-dávková (3-4-5 mesiacov veku) základná očkovacia schéma, po ktorej nasledovalo podanie posilňovacej dávky od 11 mesiacov veku] a bol im podaný buď Synflorix (dve tretiny klastrov) alebo očkovacie látky proti hepatitíde ako kontrolné očkovacie látky (jedna tretina klastrov). V kohortách s doočkovaním bol deťom, ktoré boli v čase podania prvej dávky očkovacej látky vo veku medzi 7 - 11 mesiacmi, podaný buď Synflorix alebo očkovacia látka proti hepatitíde B za použitia 2-dávkovej základnej očkovacej schémy, po ktorej nasledovalo podanie posilňovacej dávky, a deťom, ktoré boli v čase podania prvej dávky očkovacej látky vo veku medzi 12 - 18 mesiacmi, boli podané 2 dávky buď Synflorixu alebo očkovacej látky proti hepatitíde A. Sledovanie po prvom očkovaní trvalo v priemere 24 až 28 mesiacov a bolo zamerané na invazívne ochorenie a pneumóniu diagnostikovanú v nemocnici. Vo vnorenej (nested) štúdii boli dojčatá sledované približne až do veku 21 mesiacov, aby sa zhodnotil vplyv Synflorixu na nazofaryngálne nosičstvo a lekárom diagnostikovanú AOM hlásenú rodičmi. V rozsiahlom, randomizovanom, dvojito zaslepenom klinickom skúšaní fázy III („Clinical Otitis Media and Pneumonia Study“ (Klinická štúdia zameraná na otitis media a pneumóniu) - COMPAS) vykonanom v Argentíne, Paname a Kolumbii bol zdravým dojčatám vo veku 6 až 16 týždňov podaný buď Synflorix alebo kontrolná očkovacia látka proti hepatitíde B vo veku 2, 4 a 6 mesiacov a následne buď Synflorix alebo kontrolná očkovacia látka proti hepatitíde A vo veku 15 až 18 mesiacov. Invazívne pneumokokové ochorenie (ktoré zahŕňa sepsu, meningitídu, pneumóniu s bakterémiou a bakterémiu) Efektívnosť/účinnosť v kohorte dojčiat, ktoré boli v čase zaradenia do klinického skúšania mladšie ako 7 mesiacov Preukázala sa efektívnosť alebo účinnosť očkovacej látky („vaccine effectiveness or efficacy“, VE) v prevencii IPO potvrdeného kultiváciou, ktoré bolo vyvolané pneumokokovými sérotypmi obsiahnutými v očkovacej látke, keď bol Synflorix podaný dojčatám buď v schéme 2+1 alebo v schéme 3+1 vo FinIP alebo v schéme 3 + 1 v COMPAS (pozri tabuľku 1). Tabuľka 1: Počet prípadov IPO vyvolaného sérotypom obsiahnutým v očkovacej látke a efektívnosť (FinIP) alebo účinnosť (COMPAS) očkovacej látky u dojčiat, ktoré boli v čase zaradenia do klinického skúšania mladšie ako 7 mesiacov, a ktorým bola podaná aspoň jedna dávka očkovacej látky (Celková očkovaná kohorta dojčiat) Typ IPO FinIP COMPAS Počet prípadov IPO VE (95 % IS) Počet prípadov IPO VE (95 % IS) Synflorix schéma 3+1 Synflorix schéma 2+1 Kontrola(2) Schéma 3+1 Schéma 2+1 Synflorix schéma 3+1 Kontrola Schéma 3+1 N 10 273 N 10 054 N 10 200 N 11 798 N 11 799 IPO(1) vyvolané sérotypom obsiahnu- tým v očkova- cej látke 0 1 12 100 %(3) (82,8; 100) 91,8 %(4) (58,3; 99,6) 0 18 100 %(5) (77,3; 100) IPO vyvolané sérotypom 6B 0 0 5 100 % (54,9; 100) 100 % (54,5; 100) 0 2 - IPO vyvolané sérotypom 14 0 0 4 100 % (39,6; 100) 100 % (43,3; 100) 0 9

100 % (49,5; 100) IPO Invazívne pneumokokové ochorenie VE Efektívnosť (FinIP) alebo účinnosť (COMPAS) očkovacej látky N počet jedincov na skupinu IS Interval spoľahlivosti (1) Vo FinIP okrem sérotypov 6B a 14 zahŕňali prípady IPO potvrdeného kultiváciou, ktoré bolo vyvolané sérotypom obsiahnutým v očkovacej látke, sérotypy 7F (1 prípad v klastroch, v ktorých bol podávaný Synflorix v schéme 2+1), 18C, 19F a 23F (1 prípad z každého v kontrolných klastroch). V COMPAS sa v kontrolnej skupine zistili sérotypy 5 (2 prípady), 18C (4 prípady) a 23F (1 prípad) navyše k sérotypom 6B a 14. (2) skombinované boli 2 skupiny kontrolných klastrov (3) p-hodnota 0,0001 (4) p-hodnota = 0,0009 (5) v ATP kohorte bola VE 100 % (95 % IS: 74,3; 100; 0 oproti 16 prípadom) Vo FinIP bola celková pozorovaná VE voči IPO potvrdenému kultiváciou 100 % (95 % IS: 85,6; 100; 0 oproti 14 prípadom) pri schéme 3+1, 85,8 % (95 % IS: 49,1; 97,8; 2 oproti 14 prípadom) pri schéme 2+1 a 93,0 % (95 % IS: 74,9; 98,9; 2 oproti 14 prípadom) bez ohľadu na základnú očkovaciu schému. V COMPAS bola 66,7 % (95 % IS: 21,8; 85,9; 7 oproti 21 prípadom). Efektívnosť po doočkovaní (tzv. catch-up očkovaní) Medzi 15 447 deťmi v kohortách s doočkovaním sa nevyskytli žiadne prípady IPO potvrdeného kultiváciou v skupinách so Synflorixom, zatiaľ čo v kontrolných skupinách sa pozorovalo 5 prípadov IPO vyvolaného sérotypom obsiahnutým v očkovacej látke (sérotypy 4, 6B, 7F, 14 a 19F). Pneumónia Účinnosť voči pneumónii sa hodnotila v COMPAS. Priemerné trvanie sledovania od 2 týždňov po podaní 3. dávky v ATP kohorte bolo 23 mesiacov (rozmedzie od 0 do 34 mesiacov) pre predbežnú analýzu („interim analysis“, IA) a 30 mesiacov (rozmedzie od 0 do 44 mesiacov) pre analýzu na konci štúdie. Na konci tejto IA bol priemerný vek 29 mesiacov (rozmedzie od 4 do 41 mesiacov) a v období sledovania ATP kohorty na konci štúdie bol priemerný vek 36 mesiacov (rozmedzie od 4 do 50 mesiacov). Podiel jedincov, ktorým bola podaná posilňovacia dávka v ATP kohorte, bol 92,3 % v oboch analýzach. Účinnosť Synflorixu voči prvým epizódam pravdepodobne bakteriálnej pneumónie získanej v komunite („Community Acquired Pneumonia“, CAP) vyskytujúcim sa od 2 týždňov po podaní 3. dávky sa preukázala v ATP kohorte (P hodnota ≤ 0,002) v predbežnej analýze (podmienenej udalosťami; primárny cieľ). Pravdepodobne bakteriálna CAP (B-CAP) je definovaná ako rádiologicky potvrdené prípady CAP buď s alveolárnou konsolidáciou/pleurálnym výpotkom na röntgene hrudníka alebo bez alveolárnych infiltrátov, ale s hodnotou C-reaktívneho proteínu (CRP) ≥ 40 mg/l. Účinnosť očkovacej látky voči B-CAP pozorovaná v predbežnej analýze je uvedená nižšie (tabuľka 2). Tabuľka 2: Počet a percentuálny podiel jedincov s prvými epizódami B-CAP vyskytujúcimi sa od 2 týždňov po podaní 3. dávky Synflorixu alebo kontrolnej očkovacej látky a účinnosť očkovacej látky (ATP kohorta) Synflorix N = 10 295 Kontrolná očkovacia látka N = 10 201 Účinnosť očkovacej látky N % (n/N) n % (n/N) 240 2,3 % 304 3,0 % 22,0 % (95 % IS: 7,7; 34,2) N počet jedincov na skupinu n/% počet/percentuálny podiel jedincov, u ktorých bola hlásená prvá epizóda B-CAP kedykoľvek od 2 týždňov po podaní 3. dávky IS Interval spoľahlivosti V predbežnej analýze (ATP kohorta) bola účinnosť očkovacej látky voči prvý epizódam CAP s alveolárnou konsolidáciou alebo pleurálnym výpotkom (C-CAP, definícia podľa WHO) 25,7 % (95 % IS: 8,4; 39,6) a voči prvým epizódam klinicky suspektnej CAP vyžadujúcej RTG vyšetrenie bola 6,7 % (95 % IS: 0,7; 12,3). V analýze na konci štúdie (ATP kohorta) bola účinnosť očkovacej látky (prvé epizódy) voči B-CAP 18,2 % (95 % IS: 4,1; 30,3), voči C-CAP 22,4 % (95 % IS: 5,7; 36,1) a voči klinicky suspektnej CAP vyžadujúcej RTG vyšetrenie 7,3 % (95 % IS: 1,6; 12,6). Účinnosť bola 100 % (95 % IS: 41,9; 100) voči bakteremickej pneumokokovej pneumónii alebo empyému spôsobených sérotypmi obsiahnutými v očkovacej látke. Ochrana pred B-CAP pred podaním posilňovacej dávky bola 13,6 % (95 % IS: -11,3; 33,0) a v čase podania alebo po podaní posilňovacej dávky bola 21,7 % (95 % IS: 3,4; 36,5). Ochrana pred C-CAP bola 15,1 % (95 % IS: -15,5; 37,6) a 26,3 % (95 % IS: 4,4; 43,2), v uvedenom poradí. Zníženie výskytu

B-CAP a C-CAP bolo najväčšie u detí vo veku 36 mesiacov (účinnosť očkovacej látky bola 20,6 % (95 % IS: 6,5; 32,6) a 24,2 % (95 % IS: 7,4; 38,0), v uvedenom poradí). Výsledky účinnosti očkovacej látky u detí vo veku > 36 mesiacov poukazujú na klesajúcu ochranu. Pretrvávanie ochrany pred B-CAP a C-CAP po viac ako 36 mesiacov veku v súčasnosti nie je stanovené. Výsledky štúdie COMPAS, ktorá sa vykonala v Latinskej Amerike, sa majú interpretovať obozretne kvôli možným rozdielom v epidemiológii pneumónie v rôznych zemepisných oblastiach. V štúdii FinIP bola efektívnosť očkovacej látky v znižovaní prípadov pneumónie diagnostikovanej v nemocnici (identifikovanej na základe kódov pre pneumóniu podľa 10. revízie Medzinárodnej klasifikácie chorôb (ICD-10)) 26,7 % (95 % IS: 4,9; 43,5) pri dojčenskej schéme 3+1 a 29,3 % (95 % IS: 7,5; 46,3) pri dojčenskej schéme 2+1. Pri doočkovaní (tzv. catch-up očkovanie) bola efektívnosť očkovacej látky 33,2 % (95 % IS: 3,0; 53,4) v kohorte 7- až 11-mesačných a 22,4 % (95 % IS: -8,7; 44,8) v kohorte 12- až 18-mesačných. Akútna otitis media (AOM) Vykonali sa dve štúdie účinnosti, COMPAS a POET („Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial“ - skúšanie overujúce účinnosť pri pneumokokovej otitis media), s konjugovanými pneumokokovými očkovacími látkami obsahujúcimi proteín D: so Synflorixom a so skúšanou 11-valentnou konjugovanou očkovacou látkou (ktorá navyše obsahovala sérotyp 3), v uvedenom poradí. V COMPAS bolo 7 214 jedincov [celková očkovaná kohorta („Total Vaccinated cohort“, TVC)] zahrnutých do analýzy účinnosti voči AOM, z ktorých 5 989 jedincov bolo v ATP kohorte (Tabuľka 3). Tabuľka 3: Účinnosť očkovacej látky voči AOM(1) v COMPAS Typ alebo príčina AOM Účinnosť očkovacej látky (95 % IS) ATP(2) Klinická AOM 16,1 % (-1,1; 30,4)(3) Akýkoľvek pneumokokový sérotyp 56,1 % (13,4; 77,8) 10 pneumokokových sérotypov obsiahnutých v očkovacej látke 67,1 % (17,0; 86,9) Netypizovateľný Haemophilus influenzae (NTHi) 15,0 %(4) (-83,8; 60,7) CI Interval spoľahlivosti (1) Prvá epizóda (2) Obdobie sledovania trvajúce maximálne 40 mesiacov, a to od 2 týždňov po tretej dávke základného očkovania (3) Štatisticky nevýznamná podľa vopred definovaných kritérií (jednostranná hodnota p = 0,032). V TVC kohorte však bola účinnosť očkovacej látky voči prvej klinickej epizóde AOM 19 % (95 % IS: 4,4; 31,4). (4) Štatisticky nevýznamné. V ďalšom rozsiahlom, randomizovanom, dvojito zaslepenom skúšaní (POET) vykonanom v Českej republike a na Slovensku dostalo 4 907 dojčiat (ATP kohorta) buď 11-valentnú skúšanú očkovaciu látku (11Pn-PD) obsahujúcu 10 sérotypov Synflorixu (spolu so sérotypom 3, pri ktorom sa účinnosť nepreukázala) alebo kontrolnú očkovaciu látku (očkovaciu látku proti hepatitíde A) za použitia očkovacej schémy 3, 4, 5 a 12-15 mesiacov. Účinnosť 11Pn-PD očkovacej látky voči prvému výskytu epizódy AOM vyvolanej sérotypom obsiahnutým v očkovacej látke bola 52,6 % (95 % IS: 35,0; 65,5). Sérotypovo-špecifická účinnosť voči prvej epizóde AOM sa preukázala pri sérotypoch 6B (86,5 %, 95 % IS: 54,9; 96,0), 14 (94,8 %, 95 % IS: 61,0; 99,3), 19F (43,3 %, 95 % IS: 6,3; 65,4) a 23F (70,8 %, 95 % IS: 20,8; 89,2). Pri ostatných sérotypoch obsiahnutých v očkovacej látke bol počet prípadov AOM príliš obmedzený, aby bolo možné vyvodiť záver o účinnosti. Účinnosť voči akejkoľvek epizóde AOM vyvolanej akýmkoľvek pneumokokovým sérotypom bola 51,5 % (95 % IS: 36,8; 62,9). Účinnosť očkovacej látky voči prvej epizóde AOM vyvolanej NTHi bola 31,1 % (95 % IS: -3,7; 54,2, nevýznamné). Účinnosť voči akejkoľvek epizóde AOM vyvolanej NTHi bola 35,3 % (95 % IS: 1,8; 57,4). Odhadovaná účinnosť očkovacej látky voči akýmkoľvek klinickým epizódam otitis media bez ohľadu na etiológiu bola 33,6 % (95 % IS: 20,8; 44,3). Na základe imunologického preklenutia (bridging) funkčnej odpovede na očkovaciu látku (OPA) medzi Synflorixom a 11-valentnou očkovacou látkou použitou v POET sa očakáva, že Synflorix poskytne podobnú účinnosť ochrany pred pneumokokovou AOM. V COMPAS (na základe malého počtu hlásených prípadov) ani v skúšaní POET sa nepozoroval zvýšený výskyt AOM vyvolanej inými bakteriálnymi patogénmi alebo sérotypmi neobsiahnutými v očkovacej látke/sérotypmi nesúvisiacimi s očkovacou látkou.

Efektívnosť voči lekárom diagnostikovanej AOM hlásenej rodičmi sa sledovala vo vnorenej (nested) štúdii v rámci skúšania FinIP. Efektívnosť očkovacej látky bola 6,1 % (95 % IS: -2,7; 14,1) pri schéme 3+1 a 7,4 % (95 % IS: -2,8; 16,6) pri schéme 2+1 pre tento cieľový ukazovateľ týkajúci sa AOM v očkovanej kohorte dojčiat. Vplyv na nazofaryngálne nosičstvo (NFN) Vplyv Synflorixu na nazofaryngálne nosičstvo sa sledoval v 2 dvojito zaslepených randomizovaných štúdiách využívajúcich inaktívnu kontrolu: vo vnorenej (nested) štúdii v rámci FinIP vo Fínsku (5 023 jedincov) a v COMPAS (1 700 jedincov). V COMPAS aj vo vnorenej (nested) fínskej štúdii Synflorix znížil nosičstvo sérotypov obsiahnutých v očkovacej látke, pričom po podaní posilňovacej dávky sa zistilo zjavné zvýšenie nosičstva sérotypov neobsiahnutých v očkovacej látke (s výnimkou sérotypov súvisiacich s očkovacou látkou). V žiadnej z analýz vykonaných v COMPAS neboli výsledky štatisticky významné. Avšak celkovo vzaté, zistila sa tendencia k zníženiu celkového nosičstva pneumokokových sérotypov. V oboch štúdiách sa zistilo významné zníženie nosičstva jednotlivých sérotypov 6B a 19F. Vo vnorenej (nested) fínskej štúdii sa tiež pozorovalo zníženie nosičstva jednotlivých sérotypov 14, 23F a pri 3-dávkovej základnej očkovacej schéme aj skrížene reagujúceho sérotypu 19A. V klinickej štúdii sa NFN hodnotilo u HIV-pozitívnych dojčiat (N = 83) a HIV-negatívnych dojčiat narodených HIV-pozitívnym matkám (N= 101) v porovnaní s HIV-negatívnymi dojčatami narodenými HIV-negatívnym matkám (N = 100). Nezdalo sa, že by expozícia HIV alebo infekcia HIV zmenili vplyv Synflorixu na nosičstvo pneumokokových sérotypov až do veku 24 - 27 mesiacov, t. j. až do 15 mesiacov po podaní posilňovacej dávky. Efektívnosť v období pozorovania po uvedení očkovacej látky na trh V Brazílii sa Synflorix zaviedol do národného imunizačného programu (NIP) za použitia schémy 3+1 u dojčiat (dávky základného očkovania podané v 2, 4 a 6 mesiacoch veku a posilňovacia dávka podaná v 12 mesiacoch veku) spolu s kampaňou zameranou na doočkovanie (tzv. catch-up očkovanie) u detí až do 2 rokov veku. Na základe takmer 3-ročného pozorovania po zavedení Synflorixu sa v štrukturálne vyváženej štúdii prípadov a kontrol („matched case-control study“) hlásilo významné zníženie výskytu IPO potvrdeného kultiváciou alebo PCR, ktoré bolo vyvolané akýmkoľvek sérotypom obsiahnutým v očkovacej látke, a IPO vyvolaného individuálnymi sérotypmi 6B, 14 a 19A. Tabuľka 4: Súhrn efektívnosti Synflorixu voči IPO v Brazílii Typy IPO(1) Upravená efektívnosť(2) % (95 % IS) IPO vyvolané akýmkoľvek sérotypom obsiahnutým v očkovacej látke(3) Invazívna pneumónia alebo bakterémia Meningitída 83,8 % (65,9; 92,3) 81,3 % (46,9; 93,4) 87,7 % (61,4; 96,1) IPO vyvolané individuálnymi sérotypmi(4) - 6B - 14 - 19A 82,8 % (23,8; 96,1) 87,7 % (60,8; 96,1) 82,2 % (10,7; 96,4) (1) IPO potvrdené kultiváciou alebo PCR (2) Upravená efektívnosť predstavuje percentuálne zníženie výskytu IPO v skupine osôb očkovaných Synflorixom v porovnaní so skupinou neočkovaných osôb, čo vedie k obmedzeniu vplyvu faktorov sťažujúcich posúdenie („zavádzajúcich faktorov“). (3) K analýze prispeli prípady, v ktorých sa kultiváciou alebo PCR potvrdila prítomnosť sérotypov 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F a 23F. (4) Individuálne sérotypy, pri ktorých sa dosiahla štatistická významnosť v analýze efektívnosti vykonanej s obmedzením vplyvu faktorov sťažujúcich posúdenie (nevykonala sa žiadna úprava vzhľadom na multiplicitu). Vo Fínsku sa Synflorix zaviedol do NIP za použitia schémy 2+1 u dojčiat (dávky základného očkovania podané v 3 a 5 mesiacoch veku a posilňovacia dávka podaná v 12 mesiacoch veku) bez kampane zameranej na doočkovanie (tzv. catch-up očkovanie). Porovnanie výskytu IPO pred zavedením Synflorixu do NIP a po jeho zavedení svedčí o významnom znížení výskytu akéhokoľvek IPO potvrdeného kultiváciou, IPO vyvolaného akýmkoľvek sérotypom obsiahnutým v očkovacej látke a IPO vyvolaného sérotypom 19A. Tabuľka 5: Výskyt IPO a zodpovedajúce zníženie jeho výskytu vo Fínsku IPO Výskyt na 100 000 osoborokov Relatívne zníženie výskytu(1) % (95 % IS) Pred zavedením do NIP Po zavedení do NIP akékoľvek

IPO potvrdené kultiváciou 62,9 12,9 80 % (72; 85) vyvolané akýmkoľvek sérotypom obsiahnutým v očkovacej látke(2) 49,1 4,2 92 % (86; 95) vyvolané sérotypom 19A 5,5 2,1 62 % (20; 85) (1) Relatívne zníženie výskytu ukazuje, o koľko sa znížil výskyt IPO u detí vo veku ≤ 5 rokov v kohorte očkovanej Synflorixom (sledovanej 3 roky po zavedení Synflorixu do NIP) v porovnaní s historickými (t.j. retrospektívne vytvorenými) kohortami neočkovaných osôb vyváženými podľa veku a časového obdobia (každá kohorta bola sledovaná počas 3-ročného obdobia pred zavedením Synflorixu do NIP). (2) K analýze prispeli prípady, v ktorých sa kultiváciou potvrdila prítomnosť sérotypov 1, 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F a 23F. V Quebecu, v Kanade, sa Synflorix zaviedol do dojčenského imunizačného programu (základné očkovanie 2 dávkami podanými dojčatám mladším ako 6 mesiacov a posilňovacia dávka podaná v 12 mesiacoch veku) po 4,5-ročnom používaní 7-valentného Prevenaru. Na základe 1,5-ročného pozorovania po zavedení Synflorixu, s viac než 90 % pokrytím vo vekovej skupine, v ktorej bolo podanie očkovacej látky vhodné, sa pozorovalo zníženie výskytu IPO vyvolaného sérotypom obsiahnutým v očkovacej látke (z veľkej miery v dôsledku zmien vo výskyte ochorenia vyvolaného sérotypom 7F) bez sprievodného zvýšenia výskytu IPO vyvolaného sérotypom neobsiahnutým v očkovacej látke. Výskyt IPO bol celkovo 35/100 000 osoborokov v kohortách očkovaných Synflorixom a 64/100 000 osoborokov v kohortách očkovaných 7-valentným Prevenarom, čo predstavuje štatisticky významný rozdiel (p = 0,03). Z observačných štúdií tohto typu nie je možné vyvodiť priamu príčinnú súvislosť. Údaje o imunogenite Imunologická noninferiorita oproti 7-valentnému Prevenaru Hodnotenie potenciálnej účinnosti voči IPO pred registráciou očkovacej látky je založené na porovnaní imunitných odpovedí na sedem sérotypov, ktoré sú spoločné pre Synflorix a ďalšiu konjugovanú pneumokokovú očkovaciu látku (t.j. 7-valentný Prevenar), pri ktorej sa účinnosť ochrany hodnotila v minulosti, a to v súlade s odporúčaniami WHO (Svetovej zdravotníckej organizácie). Takisto sa stanovili imunitné odpovede na tri dodatočné sérotypy, ktoré sú obsiahnuté v Synflorixe. V priamom („head-to-head“) porovnávacom skúšaní so 7-valentným Prevenarom sa noninferiorita imunitnej odpovede na Synflorix, stanovenej ELISA metódou, preukázala pri všetkých sérotypoch, s výnimkou sérotypov 6B a 23F (horná hranica 96,5 % IS pri rozdiele medzi skupinami bola > 10 %) (Tabuľka 6). Jeden mesiac po tretej dávke Synflorixu dosiahlo prahovú koncentráciu protilátok (t.j. 0,20 µg/ml) proti sérotypu 6B 65,9 % dojčiat a proti sérotypu 23F 81,4 % dojčiat očkovaných vo veku 2, 3 a 4 mesiacov oproti 79,0 % a 94,1 % dojčiat, v uvedenom poradí, po troch dávkach 7-valentného Prevenaru. Klinický význam týchto rozdielov je nejasný, keďže v dvojito zaslepenej, klastrovo-randomizovanej klinickej štúdii sa pozorovalo, že Synflorix je účinný voči IPO vyvolanému sérotypom 6B (pozri tabuľku 1). Percentuálny podiel očkovaných jedincov, ktorí dosiahli prahovú koncentráciu pri troch dodatočných sérotypoch obsiahnutých v Synflorixe (1, 5 a 7F) bol 97,3 %, 99,0 % a 99,5 %, v uvedenom poradí, a bol minimálne tak dobrý ako súhrnná odpoveď na 7 spoločných sérotypov dosiahnutá pri 7-valentnom Prevenare (95,8 %). Tabuľka 6: Porovnávacia analýza medzi 7-valentným Prevenarom a Synflorixom týkajúca sa percentuálneho podielu jedincov s koncentráciou protilátok ≥ 0,20 µg/ml jeden mesiac po podaní 3. dávky Protilátky Synflorix 7-valentný Prevenar Rozdiel v % ≥ 0,20 µg/ml (7-valentný Prevenar mínus Synflorix) N % N % % 96,5 % IS proti sérotypu 4 1 106 97,1 373 100 2,89 1,71 4,16 proti sérotypu 6B 1 100 65,9 372 79,0 13,12 7,53 18,28 proti sérotypu 9V 1 103 98,1 374 99,5 1,37 -0,28 2,56 proti sérotypu 14 1 100 99,5 374 99,5 -0,08 -1,66 0,71 proti sérotypu 18C 1 102 96,0 374 98,9 2,92 0,88 4,57 proti sérotypu 19F 1 104 95,4 375 99,2 3,83 1,87 5,50 proti sérotypu 23F 1 102 81,4 374 94,1 12,72 8,89 16,13 Po základnom očkovaní boli geometrické priemery koncentrácií (GMC) protilátok vyvolaných Synflorixom proti siedmim spoločným sérotypom nižšie ako GMC protilátok

vyvolaných 7-valentným Prevenarom. GMC protilátok pred podaním posilňovacej dávky (8 až 12 mesiacov po poslednej dávke základného očkovania) boli zvyčajne podobné pri oboch očkovacích látkach. Po podaní posilňovacej dávky boli GMC protilátok vyvolaných Synflorixom nižšie pri väčšine sérotypov spoločných so 7-valentným Prevenarom. V tej istej štúdii sa preukázalo, že Synflorix vyvolal tvorbu funkčných protilátok proti všetkým sérotypom obsiahnutým v očkovacej látke. Jeden mesiac po tretej dávke dosiahlo OPA titer ≥ 8 pri každom zo siedmich spoločných sérotypov 87,7 % až 100 % jedincov očkovaných Synflorixom a 92,1 % až 100 % jedincov očkovaných 7-valentným Prevenarom. Rozdiel medzi oboma očkovacími látkami týkajúci sa percentuálneho podielu jedincov s OPA titrom ≥ 8 bol 5 % pri všetkých spoločných sérotypoch, vrátane 6B a 23F. Po základnom očkovaní a po podaní posilňovacej dávky boli geometrické priemery titrov protilátok stanovených pomocou OPA (OPA GMT), ktoré vyvolal Synflorix, nižšie ako OPA GMT, ktoré vyvolal 7-valentný Prevenar, a to pri všetkých siedmich spoločných sérotypoch, s výnimkou sérotypu 19F. Percentuálny podiel jedincov očkovaných Synflorixom, ktorí dosiahli OPA titer ≥ 8 pri sérotypoch 1, 5 a 7F bol 65,7 %, 90,9 % a 99,6 %, v uvedenom poradí, po základnej očkovacej schéme a 91,0 %, 96,3 % a 100 % po podaní posilňovacej dávky. Odpoveď na sérotypy 1 a 5 stanovená pomocou OPA bola nižšieho stupňa ako odpoveď na každý z ostatných sérotypov. Význam týchto zistení z hľadiska účinnosti ochrany nie je známy. Odpoveď na sérotyp 7F bola v rovnakom rozmedzí ako pri siedmich sérotypoch, ktoré sú spoločné pre obe očkovacie látky. Takisto sa preukázalo, že Synflorix vyvoláva imunitnú odpoveď na skrížene reagujúci sérotyp 19A, pričom 48,8 % (95 % IS: 42,9; 54,7) očkovaných dosiahlo OPA titer ≥ 8 jeden mesiac po podaní posilňovacej dávky. Podanie štvrtej dávky (posilňovacej dávky) v druhom roku života vyvolalo tvorbu anamnestických protilátok, stanovených pomocou ELISA a OPA, proti sérotypom obsiahnutým v očkovacej látke a proti skrížene reagujúcemu sérotypu 19A, čo svedčí o navodení imunitnej pamäti po trojdávkovej základnej očkovacej schéme. Ďalšie údaje o imunogenite Dojčatá vo veku od 6 týždňov do 6 mesiacov: 3-dávková základná očkovacia schéma V klinických štúdiách sa imunogenita Synflorixu hodnotila po 3-dávkovej základnej očkovacej schéme (6 941 jedincov) za použitia rôznych schém (zahŕňajúcich 6-10-14 týždňov, 2-3-4, 3-4-5 alebo 2-4-6 mesiacov veku) a po štvrtej (posilňovacej) dávke (5 645 jedincov) podanej po uplynutí minimálne 6 mesiacov od poslednej dávky základného očkovania a vo veku od 9 mesiacov. Vo všeobecnosti sa pri rôznych schémach pozorovali porovnateľné odpovede na očkovaciu látku, hoci pri schéme 2-4-6 mesiacov sa pozorovali o trocha vyššie imunitné odpovede. 2-dávková základná očkovacia schéma V klinických štúdiách sa imunogenita Synflorixu hodnotila po 2-dávkovej základnej očkovacej schéme (470 jedincov) za použitia rôznych schém (zahŕňajúcich 6-14 týždňov, 2-4 alebo 3-5 mesiacov veku) a po tretej (posilňovacej) dávke (470 jedincov) podanej po uplynutí minimálne 6 mesiacov od poslednej dávky základného očkovania a vo veku od 9 mesiacov. Klinická štúdia hodnotila imunogenitu Synflorixu u jedincov so základným očkovaním 2 dávkami alebo 3 dávkami v štyroch Európskych krajinách. Hoci sa medzi dvoma skupinami nezistil významný rozdiel v percentuálnom podiele jedincov s koncentráciou protilátok ≥0,20 µg/ml (ELISA), percentuálny podiel jedincov pri sérotypoch 6B a 23F bol nižší ako pri ostatných sérotypoch obsiahnutých v očkovacej látke (Tabuľka 7 a Tabuľka 8). U jedincov so základným očkovaním 2 dávkami v porovnaní s jedincami so základným očkovaním 3 dávkami bol percentuálny podiel jedincov s OPA titrom ≥8 nižší pri sérotypoch 6B, 18C a 23F (74,4 %, 82,8 %, 86,3 % v danom poradí pri 2-dávkovej schéme a 88,9 %, 96,2 %, 97,7 % v danom poradí pri 3-dávkovej schéme). Celkovo bolo pretrvávanie imunitnej odpovede do podania posilňovacej dávky vo veku 11 mesiacov kratšie v skupine jedincov so základným očkovaním 2 dávkami. Pri oboch schémach sa pozorovala odpoveď na podanie posilňovacej dávky svedčiaca o imunologickej

pamäti pri každom sérotype obsiahnutom v očkovacej látke (Tabuľka 7 a Tabuľka 8). Po podaní posilňovacej dávky sa pozoroval nižší percentuálny podiel jedincov s OPA titrom ≥8 pri 2-dávkovej schéme pri sérotype 5 (87,2 % oproti 97,5 % u jedincov so základným očkovaním 3 dávkami) a 6B (81,1 % oproti 90,3 %), všetky ostatné odpovede boli porovnateľné. Tabuľka 7: Percentuálny podiel jedincov so základným očkovaním 2 dávkami s koncentráciami protilátok ≥ 0,20 µg/ml jeden mesiac po základnom očkovaní a jeden mesiac po podaní posilňovacej dávky Protilátky ≥0,20 µg/ml (ELISA) Po základnom očkovaní Po podaní posilňovacej dávky % 95 % IS % 95 % IS Proti-1 97,4 93,4 99,3 99,4 96,5 100 Proti-4 98,0 94,4 99,6 100 97,6 100 Proti-5 96,1 91,6 98,5 100 97,6 100 Proti-6B 55,7 47,3 63,8 88,5 82,4 93,0 Proti-7F 96,7 92,5 98,9 100 97,7 100 Proti-9V 93,4 88,2 96,8 99,4 96,5 100 Proti-14 96,1 91,6 98,5 99,4 96,5 100 Proti-18C 96,1 91,6 98,5 100 97,7 100 Proti-19F 92,8 87,4 96,3 96,2 91,8 98,6 Proti-23F 69,3 61,3 76,5 96,1 91,7 98,6 Tabuľka 8: Percentuálny podiel jedincov so základným očkovaním 3 dávkami s koncentráciami protilátok ≥ 0,20 µg/ml jeden mesiac po základnom očkovaní a jeden mesiac po podaní posilňovacej dávky Protilátky ≥0,20 µg/ml (ELISA) Po základnom očkovaní Po podaní posilňovacej dávky % 95 % IS % 95 % IS Proti-1 98,7 95,3 99,8 100 97,5 100 Proti-4 99,3 96,4 100 100 97,5 100 Proti-5 100 97,6 100 100 97,5 100 Proti-6B 63,1 54,8 70,8 96,6 92,2 98,9 Proti-7F 99,3 96,4 100 100 97,5 100 Proti-9V 99,3 96,4 100 100 97,5 100 Proti-14 100 97,6 100 98,6 95,2 99,8 Proti-18C 99,3 96,4 100 99,3 96,3 100 Proti-19F 96,1 91,6 98,5 98,0 94,2 99,6 Proti-23F 77,6 70,2 84,0 95,9 91,3 98,5 Pri skrížene reagujúcom sérotype 19A sa po základnom očkovaní a po podaní posilňovacej dávky pozorovali podobné GMC protilátok (ELISA) pri 2-dávkovej schéme [0,14 µg/ml (95 % IS: 0,12; 0,17) a 0,73 µg/ml (95 % IS: 0,58; 0,92)] a pri 3-dávkovej schéme [0,19 µg/ml (95 % IS: 0,16; 0,24) a 0,87 µg/ml (95 % IS: 0,69; 1,11)]. Percentuálny podiel jedincov s OPA titrom ≥8 a OPA GMT pozorované po základnom očkovaní a po podaní posilňovacej dávky boli nižšie pri 2-dávkovej schéme ako pri 3-dávkovej schéme. Pri oboch schémach sa pozorovala odpoveď na podanie posilňovacej dávky svedčiaca o imunologickej pamäti. Klinický význam nižších imunitných odpovedí po základnom očkovaní a po podaní posilňovacej dávky pozorovaných po 2-dávkovej základnej očkovacej schéme nie je známy. Klinická štúdia vykonaná v Južnej Afrike hodnotila imunogenitu Synflorixu po 3-dávkovom (6-10-14 týždňov veku) alebo 2-dávkovom (6-14 týždňov veku) základnom očkovaní, po ktorom nasledovalo podanie posilňovacej dávky vo veku 9 - 10 mesiacov. Po základnom očkovaní bol percentuálny podiel jedincov, ktorí dosiahli prahovú koncentráciu protilátok a OPA titer ≥ 8 pri sérotypoch obsiahnutých v očkovacej látke, po 2-dávkovej schéme v porovnaní s 3-dávkovou schémou podobný, s výnimkou nižšieho percentuálneho podielu s OPA titrom ≥ 8 pri sérotype 14. GMC protilátok a OPA GMT boli nižšie po 2-dávkovej schéme pri väčšine sérotypov obsiahnutých v očkovacej látke. Pri skrížene reagujúcom sérotype 19A sa po základnom očkovaní pozoroval podobný percentuálny podiel jedincov, ktorí dosiahli prahovú koncentráciu protilátok a OPA titer ≥ 8, a podobné GMC protilátok a OPA GMT v obidvoch skupinách. Celkovo bolo pretrvávanie imunitných odpovedí pred podaním posilňovacej dávky kratšie v skupine s 2-dávkovým základným očkovaním v porovnaní so skupinou s 3-dávkovým základným očkovaním pri väčšine sérotypov obsiahnutých v očkovacej látke a podobné pri sérotype 19A. Podanie posilňovacej dávky vo veku 9 - 10 mesiacov V štúdii vykonanej v Južnej Afrike vyvolala posilňovacia dávka podaná vo veku 9 - 10 mesiacov výrazné zvýšenie GMC protilátok a OPA GMT pri každom sérotype obsiahnutom v očkovacej látke a pri sérotype 19A v skupine s 2-dávkovým aj v skupine s 3-dávkovým základným očkovaním, čo svedčí o navodení imunitnej pamäti. Podanie posilňovacej dávky vo veku 9 - 10 mesiacov verzus 15 – 18 mesiacov Klinická štúdia vykonaná v Indii, ktorá hodnotila posilňovaciu dávku podanú vo veku 9 - 12 mesiacov u 66 detí alebo vo veku 15 - 18 mesiacov u 71 detí, nasledujúcu po

základnom očkovaní vo veku 6, 10 a 14 týždňov, nezistila rozdiely medzi skupinami v zmysle GMC protilátok. V skupine detí, ktorým sa posilňovacia dávka podala vo veku 15 - 18 mesiacov, boli zistené vyššie OPA GMT pri väčšine sérotypov obsiahnutých v očkovacej látke a pri sérotype 19A. Klinický význam tohto zistenia však nie je známy. Imunitná pamäť V Európskej štúdii hodnotiacej 2-dávkovú a 3-dávkovú základnú očkovaciu schému sa počas následného sledovania preukázalo pretrvávanie protilátok vo veku 36 - 46 mesiacov u jedincov so základným očkovaním 2 dávkami, po ktorom nasledovalo podanie posilňovacej dávky, pričom minimálne 83,7 % jedincov zostalo séropozitívnymi na sérotypy obsiahnuté v očkovacej látke a skrížene reagujúci sérotyp 19A. U jedincov so základným očkovaním 3 dávkami, po ktorom nasledovalo podanie posilňovacej dávky, zostalo minimálne 96,5 % jedincov séropozitívnymi na sérotypy obsiahnuté v očkovacej látke a 86,4 % jedincov zostalo séropozitívnymi na sérotyp 19A. Po jednorazovej dávke Synflorixu, ktorá bola podaná počas 4 roka života ako provokačná dávka, sa u jedincov so základným očkovaním 2 dávkami a u jedincov so základným očkovaním 3 dávkami dosiahlo podobné násobné zvýšenie ELISA GMC protilátok a OPA GMT, a to od obdobia pred očkovaním po obdobie po očkovaní. Tieto výsledky svedčia o imunologickej pamäti u jedincov so základným očkovaním pri všetkých sérotypoch obsiahnutých v očkovacej látke a pri skrížene reagujúcom sérotype 19A. Neočkované dojčatá a deti vo veku ≥ 7 mesiacov: Imunitné odpovede vyvolané Synflorixom u predtým neočkovaných starších detí sa hodnotili v troch klinických štúdiách. Prvá klinická štúdia hodnotila imunitné odpovede na sérotypy obsiahnuté v očkovacej látke a na skrížene reagujúci sérotyp 19A u detí vo veku 7 - 11 mesiacov, 12 - 23 mesiacov a 2 až 5 rokov: Deti vo veku 7 - 11 mesiacov dostali základné očkovanie 2 dávkami, po ktorom nasledovalo podanie posilňovacej dávky v druhom roku života. V tejto vekovej skupine boli imunitné odpovede po podaní posilňovacej dávky vo všeobecnosti podobné ako imunitné odpovede pozorované po podaní posilňovacej dávky u dojčiat so základným očkovaním 3 dávkami pred dosiahnutím veku 6 mesiacov. U detí vo veku 12 - 23 mesiacov boli imunitné odpovede vyvolané po dvoch dávkach porovnateľné s odpoveďami vyvolanými po troch dávkach u dojčiat pred dosiahnutím 6 mesiacov, s výnimkou sérotypov 18C a 19F obsiahnutých v očkovacej látke ako aj sérotypu 19A, pri ktorých boli odpovede vyššie u 12- až 23-mesačných detí. U detí vo veku 2 až 5 rokov, ktorým bola podaná 1 dávka, boli GMC protilátok (ELISA) pri 6 sérotypoch obsiahnutých v očkovacej látke ako aj pri sérotype 19A podobné ako GMC protilátok, ktoré sa dosiahli po 3-dávkovej očkovacej schéme u dojčiat pred dosiahnutím 6 mesiacov, zatiaľ čo pri 4 sérotypoch obsiahnutých v očkovacej látke (sérotypy 1, 5, 14 a 23F) boli nižšie. OPA GMT boli podobné alebo vyššie po jednorazovej dávke ako po 3-dávkovom základnom očkovaní u dojčiat pred dosiahnutím 6 mesiacov, s výnimkou sérotypu 5. V druhej klinickej štúdii sa zistilo, že jednorazová dávka podaná štyri mesiace po dvoch dávkach podaných v rámci doočkovania (tzv. catch-up očkovanie) vo veku 12 - 20 mesiacov vyvolala výrazné zvýšenie ELISA GMC protilátok a OPA GMT (v porovnaní s odpoveďami pred podaním poslednej dávky a po jej podaní), čo svedčí o tom, že dávky podané v rámci doočkovania zaisťujú adekvátne základné očkovanie. Tretia klinická štúdia ukázala, že podanie 2 dávok s 2-mesačným časovým odstupom medzi dávkami, počínajúc vekom 36 - 46 mesiacov, malo za následok vyššie GMC protilátok (ELISA) a OPA GMT v porovnaní s tými, ktoré sa pozorovali jeden mesiac po 3-dávkovom základnom očkovaní pri každom sérotype obsiahnutom v očkovacej látke a pri skrížene reagujúcom sérotype 19A. Podiel jedincov s koncentráciou protilátok ≥ 0,20 µg/ml (ELISA) alebo OPA titrom ≥ 8 pri každom sérotype obsiahnutom v očkovacej látke bol porovnateľný alebo vyšší v skupine s doočkovaním (tzv. catch-up očkovanie) ako u dojčiat so základným očkovaním 3 dávkami. Neskúmalo sa dlhodobé pretrvávanie protilátok po základnom očkovaní a podaní posilňovacej dávky u dojčiat a po 2-dávkovej základnej očkovacej schéme u detí. V klinickej štúdii

sa preukázalo, že Synflorix sa môže bezpečne podať ako posilňovacia dávka v druhom roku života deťom, ktorým sa v rámci základného očkovania podali 3 dávky 7-valentného Prevenaru. Táto štúdia ukázala, že imunitné odpovede na 7 spoločných sérotypov boli porovnateľné s imunitnými odpoveďami vyvolanými posilňovacou dávkou 7-valentného Prevenaru. Deti, ktorým sa v rámci základného očkovania podá 7-valentný Prevenar, však nemajú základné očkovanie proti dodatočným sérotypom obsiahnutým v Synflorixe (1, 5 a 7F). Preto stupeň a trvanie ochrany pred invazívnym pneumokokovým ochorením a otitis media vyvolanými týmito troma sérotypmi u detí tejto vekovej skupiny po podaní jedinej dávky Synflorixu nie je možné predpovedať. Údaje o imunogenite u nedonosených dojčiat Imunogenita Synflorixu u veľmi nedonosených (gestačný vek 27 - 30 týždňov) (N=42), nedonosených (gestačný vek 31 - 36 týždňov) (N=82) a donosených (gestačný vek > 36 týždňov) (N=132) dojčiat sa hodnotila po základnom očkovaní 3 dávkami podanými vo veku 2, 4, 6 mesiacov. Imunogenita po štvrtej dávke (posilňovacia dávka) podanej vo veku 15 až 18 mesiacov sa hodnotila u 44 veľmi nedonosených, 69 nedonosených a 127 donosených dojčiat. Jeden mesiac po základnom očkovaní (t.j po tretej dávke) dosiahlo koncentrácie protilátok ≥ 0,20 µg/ml (ELISA) minimálne 92,7 % jedincov a OPA titer ≥ 8 dosiahlo minimálne 81,7 %, a to pri každom sérotype obsiahnutom v očkovacej látke, s výnimkou sérotypu 1 (OPA titer ≥ 8 dosiahlo minimálne 58,8 %). Podobné GMC protilátok a OPA GMT sa pozorovali u všetkych dojčiat, s výnimkou nižších GMC protilátok pri sérotypoch 4, 5, 9V a pri skrížene reagujúcom sérotype 19A u veľmi nedonosených dojčiat a pri sérotype 9V u nedonosených dojčiat a nižších OPA GMT pri sérotype 5 u veľmi nedonosených detí. Klinický význam týchto rozdielov nie je známy. Jeden mesiac po podaní posilňovacej dávky sa zvýšenie GMC protilátok (ELISA) a OPA GMT pozorovalo pri každom sérotype obsiahnutom v očkovacej látke a pri skrížene reagujúcom sérotype 19A, čo svedčí o imunologickej pamäti. Podobné GMC protilátok a OPA GMT sa pozorovali u všetkých dojčiat, s výnimkou nižších OPA GMT pri sérotype 5 u veľmi nedonosených dojčiat. Celkovo dosiahlo koncentrácie protilátok ≥ 0,20 µg/ml (ELISA) minimálne 97,6 % jedincov a OPA titer ≥ 8 dosiahlo minimálne 91,9 %, a to pri každom sérotype obsiahnutom v očkovacej látke. Imunogenita v špeciálnych populáciách HIV-pozitívne (HIV+/+) dojčatá a HIV-negatívne dojčatá narodené HIV-pozitívnym matkám (HIV+/-) V klinickej štúdii vykonanej v Južnej Afrike sa imunogenita Synflorixu podaného za použitia 3-dávkovej základnej očkovacej schémy (vo veku 6, 10 a 14 týždňov), po ktorej nasledovalo podanie posilňovacej dávky (vo veku 9 až 10 mesiacov), hodnotila u 70 HIV-pozitívnych (HIV+/+) dojčiat, u 91 HIV-negatívnych dojčiat narodených HIV-pozitívnym matkám (HIV+/-) a u 93 HIV-negatívnych dojčiat narodených HIV-negatívnym matkám (HIV-/-). Do štúdie boli zaradené iba HIV+/+ dojčatá, ktoré mali podľa klasifikácie WHO ochorenie v štádiu 1 (asymptomatické) alebo 2 (mierne príznaky). Pri väčšine sérotypov obsiahnutých v očkovacej látke sa pri porovnaniach medzi skupinami nezistili žiadne rozdiely v imunitných odpovediach po základnom očkovaní medzi HIV+/+ skupinou a HIV-/- skupinou alebo HIV+/- skupinou a HIV-/- skupinou, s výnimkou tendencie k nižšiemu percentuálnemu podielu jedincov, ktorí dosiahli OPA titer ≥ 8, a k nižším OPA GMT v HIV+/+ skupine. Klinický význam tejto nižšej odpovede v zmysle OPA titra po základnom očkovaní nie je známy. Pri skrížene reagujúcom sérotype 19A výsledky neukázali žiadne rozdiely v ELISA GMC protilátok a OPA GMT medzi skupinami. Posilňovacia dávka Synflorixu vyvolala u HIV+/+ and HIV+/- dojčiat výrazné zvýšenie ELISA GMC protilátok a OPA GMT pri každom sérotype obsiahnutom v očkovacej látke a pri sérotype 19A, čo svedčí o navodení imunitnej pamäti. Pri väčšine sérotypov obsiahnutých v očkovacej látke a pri sérotype 19A sa pri porovnaniach medzi skupinami nezistili žiadne rozdiely v ELISA GMC protilátok a OPA GMT po podaní posilňovacej dávky medzi HIV+/+ skupinou a HIV-/- skupinou alebo HIV+/- skupinou a HIV-/- skupinou.

Výsledky týkajúce sa proteínu D ukazujú, že imunitné odpovede po základnom očkovaní a po podaní posilňovacej dávky sú medzi skupinami porovnateľné. V každej skupine sa zistilo pretrvávanie imunitných odpovedí vo veku 24 - 27 mesiacov, t. j. až do 15 mesiacov po podaní posilňovacej dávky. Deti s kosáčikovitou anémiou Klinická štúdia vykonaná v Burkina Faso hodnotila imunogenitu Synflorixu podaného 146 deťom s SCD (s chorobou Hb-SS, s chorobou Hb-SC alebo s beta-talasémiou) v porovnaní so 143 deťmi rovnakého veku bez SCD. Pokiaľ ide o deti so SCD, 48 detí vo veku 6 mesiacov dostalo základné očkovanie v 8, 12 a 16 týždňoch veku, po ktorom nasledovalo podanie posilňovacej dávky vo veku 9 - 10 mesiacov, u 50 detí vo veku 7 - 11 mesiacov a u 48 detí vo veku 12 - 23 mesiacov sa začalo doočkovanie (tzv. catch-up očkovanie) zodpovedajúce ich veku. Nezdalo sa, že by SCD mala vplyv na imunitnú odpoveď na Synflorix pri každom sérotype obsiahnutom v očkovacej látke a pri sérotype 19A, ako aj pri proteíne D. Deti s dysfunkciou sleziny Imunogenita a bezpečnosť Synflorixu sa hodnotili u obmedzeného počtu osôb s vrodenou alebo získanou aspléniou, s dysfunkciou sleziny alebo s deficienciami komplementu, ktoré podstúpili alebo nepodstúpili základné očkovanie: 6 osôb vo veku 2 - 5 rokov a 40 osôb vo veku 6 - 17 rokov (Synflorix je indikovaný do veku 5 rokov). V tejto štúdii sa preukázalo, že Synflorix je imunogénny a neboli zistené žiadne nové informácie ovplyvňujúce jeho bezpečnostný profil. Imunogenita Synflorixu obsahujúceho konzervačnú látku 2-fenoxyetanol (2-PE) Imunogenita Synflorixu obsahujúceho konzervačnú lát

Lekárnici za život – Slovensko, o .z.
IČO: 51957175
Rabčianska 614
029 43 Zubrohlava
https://lzz.sk

## Písomná informácia pre používateľa [PIL]:

Písomná informácia pre používateľa Synflorix injekčná suspenzia v naplnenej injekčnej striekačke pneumokoková polysacharidová konjugovaná očkovacia látka (adsorbovaná) Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vaše dieťa dostane túto očkovaciu látku, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie. Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. Táto očkovacia látka bola predpísaná iba vášmu dieťaťu. Nedávajte ju nikomu inému. Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4. V tejto písomnej informácii sa dozviete: Čo je Synflorix a na čo sa používa Čo potrebujete vedieť predtým, ako vaše dieťa dostane Synflorix Ako sa Synflorix podáva Možné vedľajšie účinky Ako uchovávať Synflorix Obsah balenia a ďalšie informácie 1. Čo je Synflorix a na čo sa používa Synflorix je pneumokoková konjugovaná očkovacia látka. Lekár alebo zdravotná sestra touto očkovacou látkou vaše dieťa zaočkuje. U vášho dieťaťa vo veku od 6 týždňov do 5 rokov sa použije na to, aby ho ochránila pred: baktériou označovanou ako „Streptococcus pneumoniae“. Táto baktéria môže vyvolať závažné ochorenia zahŕňajúce meningitídu (zápal mozgových blán), sepsu (otrava krvi) a bakterémiu (prítomnosť baktérií v krvnom riečisku) ako aj infekciu ucha alebo pneumóniu (zápal pľúc). Ako Synflorix pôsobí Synflorix napomáha tomu, aby si telo vytvorilo svoje vlastné protilátky. Protilátky tvoria súčasť imunitného systému, ktorý vaše dieťa ochráni pred týmito ochoreniami. 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vaše dieťa dostane Synflorix Synflorix sa nesmie podať: ak je vaše dieťa alergické na liečivo alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tejto očkovacej látky (uvedených v časti 6). Znaky alergickej reakcie môžu zahŕňať svrbivú kožnú vyrážku, namáhavé dýchanie a opuch tváre alebo jazyka. ak má vaše dieťa závažnú infekciu s vysokou teplotou (nad 38 °C). Ak sa to vzťahuje na vaše dieťa, potom sa očkovanie odloží, kým sa vaše dieťa nebude cítiť lepšie. Slabá infekcia, ako napríklad nádcha, by nemala byť problémom. Najprv sa však porozprávajte s lekárom. Ak sa na vaše dieťa vzťahuje ktorékoľvek z vyššie uvedeného, Synflorix sa mu nesmie podať. Ak si nie ste istý, porozprávajte sa s lekárom alebo lekárnikom predtým, ako vaše dieťa dostane Synflorix. Upozornenia a opatrenia Predtým ako bude táto očkovacia látka podaná, poraďte sa s lekárom alebo lekárnikom: ak má vaše dieťa problémy so zrážanlivosťou krvi alebo sa mu ľahko tvoria krvné podliatiny. U detí vo veku od 2 rokov môže dôjsť k omdletiu po vpichnutí ihly alebo dokonca aj pred jej vpichnutím, preto povedzte lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak vaše dieťa v minulosti pri injekcii omdlelo. Tak ako všetky očkovacie látky, ani Synflorix nemusí úplne ochrániť všetky očkované deti. Synflorix chráni iba pred infekciami vyvolanými baktériami, proti ktorým bola očkovacia látka vyvinutá. Deťom s oslabeným imunitným systémom (napríklad v dôsledku infekcie spôsobenej vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV) alebo imunosupresívnej liečby) nemusí Synflorix poskytnúť úplnú ochranu. Ak si nie ste istý, porozprávajte sa s lekárom alebo lekárnikom pred očkovaním Synflorixom. Deti staršie ako 5 rokov Bezpečnosť a účinnosť tejto očkovacej látky u detí starších ako 5 rokov neboli stanovené, preto sa očkovanie týchto detí neodporúča. Iné lieky a Synflorix Ak vaše dieťa teraz užíva alebo v poslednom čase užívalo, či práve bude užívať ďalšie lieky alebo ak nedávno dostalo akúkoľvek inú očkovaciu látku, povedzte

to lekárovi alebo lekárnikovi. Synflorix nemusí pôsobiť dostatočne, ak vaše dieťa užíva lieky, ktoré ovplyvňujú schopnosť imunitného systému zdolať infekciu. Synflorix sa môže podať v rovnakom čase ako iné detské očkovacie látky, ako napríklad očkovacia látka proti záškrtu, tetanu, čiernemu kašľu, očkovacia látka proti Haemophilus influenzae typ b, ústami užívaná alebo inaktivovaná očkovacia látka proti detskej obrne, očkovacia látka proti hepatitíde B, očkovacia látka proti osýpkam-príušniciam-ružienke, očkovacia látka proti ovčím kiahňam, ústami užívaná očkovacia látka proti rotavírusom, ako aj konjugovaná očkovacia látka proti meningokokom séroskupiny C a konjugovaná očkovacia látka proti meningokokom séroskupín A, C, W-135, Y. Jednotlivé očkovacie látky sa podajú do rôznych miest tela. Lekár vás môže požiadať, aby ste vášmu dieťaťu pred alebo ihneď po podaní Synflorixu dali užiť liek, ktorý znižuje horúčku (napríklad paracetamol), týka sa to hlavne detí, ktoré sú v rovnakom čase očkované Synflorixom a očkovacími látkami obsahujúcimi celobunkovú zložku proti čiernemu kašľu (pertussis). Lieky, ktoré znižujú horúčku, sa odporúča podať aj deťom so záchvatovými poruchami alebo deťom, u ktorých sa v minulosti vyskytli kŕče z horúčky (febrilné kŕče). Ak však vaše dieťa užilo paracetamol pred alebo ihneď po podaní Synflorixu, dosiahnuté hladiny protilátok môžu byť mierne znížené. Nie je známe, či má zníženie hladín protilátok vplyv na ochranu pred pneumokokovým ochorením. Synflorix obsahuje sodík Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. 3. Ako sa Synflorix podáva Ako sa očkovacia látka podáva Synflorix sa vždy podáva injekciou do svalu, a to zvyčajne do stehna alebo do hornej časti ramena. Aké množstvo sa podáva Za zvyčajných okolností dostane vaše dieťa (vo veku od 6 týždňov do 6 mesiacov) očkovaciu schému pozostávajúcu zo 4 injekcií v súlade s oficiálnymi odporúčaniami, ale zdravotnícky pracovník môže použiť aj alternatívnu schému. Je dôležité riadiť sa pokynmi lekára alebo zdravotnej sestry a ukončiť celú očkovaciu schému. Medzi podaním jednotlivých injekcií musí uplynúť aspoň jeden mesiac, s výnimkou poslednej injekcie (posilňovacej injekcie), ktorá sa podá po uplynutí aspoň 6 mesiacov od tretej injekcie. Prvá injekcia sa môže podať vo veku od 6 týždňov. Posledná injekcia (posilňovacia injekcia) sa môže podať vo veku od 9 mesiacov. Lekár vám povie, kedy sa máte s dieťaťom dostaviť kvôli podaniu ďalšej injekcie. Predčasne narodené deti (narodené po 27 týždňoch a pred 37. týždňom tehotenstva) Vaše dieťa (vo veku od 2 do 6 mesiacov) dostane 3 injekcie, pričom medzi podaním jednotlivých dávok musí uplynúť aspoň jeden mesiac. Po uplynutí aspoň šiestich mesiacov od poslednej injekcie vaše dieťa dostane dodatočnú injekciu (posilňovaciu injekciu). Dojčatá vo veku od 7 do 11 mesiacov dostanú 2 injekcie. Medzi podaním prvej a druhej injekcie musí uplynúť aspoň jeden mesiac. Tretia injekcia (posilňovacia injekcia) sa podá v druhom roku života, a to po uplynutí aspoň dvoch mesiacov od podania druhej injekcie. Deti vo veku od 12 mesiacov do 5 rokov dostanú 2 injekcie. Medzi podaním prvej a druhej injekcie musia uplynúť aspoň dva mesiace. Osobitné populácie: Synflorix sa môže podávať deťom vo veku od 6 týždňov do 5 rokov, ktoré sú vystavené vyššiemu riziku pneumokokovej infekcie (napríklad deti s infekciou HIV, s kosáčikovitou anémiou alebo s poškodenou alebo nesprávne fungujúcou slezinou). Požiadajte, prosím, lekára o informácie týkajúce sa počtu injekcií, ktoré má vaše dieťa dostať a o čase ich podania. Ak vaše dieťa vynechá injekciu Ak vaše dieťa vynechá injekciu, je dôležité, aby ste si dohovorili ďalšiu návštevu ordinácie. Je to kvôli tomu, aby ste sa s lekárom mohli poradiť o tom, čo treba urobiť, aby bolo vaše dieťa chránené. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tejto očkovacej látky, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry. 4. Možné vedľajšie účinky Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Pri tomto lieku sa môžu objaviť nasledujúce vedľajšie účinky: Závažné alergické reakcie sa môžu vyskytnúť veľmi zriedkavo (pri menej ako 1 z

10 000 dávok očkovacej látky). Je ich možné rozpoznať podľa: vyvýšenej a svrbivej vyrážky (žihľavka) opuchu, ktorý niekedy postihuje tvár alebo ústa (angioedém), čo spôsobuje ťažkosti s dýchaním kolapsu. Tieto reakcie sa zvyčajne objavia predtým, ako opustíte ordináciu lekára. Ak sa však u vášho dieťaťa vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov, musíte urýchlene vyhľadať lekára. Veľmi časté (tieto sa môžu vyskytnúť pri viac ako 1 z 10 dávok očkovacej látky) bolesť, začervenanie a opuch v mieste podania injekcie vysoká teplota rovná 38 °C alebo vyššia (horúčka) ospalosť podráždenosť nechutenstvo. Časté (tieto sa môžu vyskytnúť pri menej ako 1 z 10 dávok očkovacej látky) tvrdá zdurenina v mieste podania injekcie. Menej časté (tieto sa môžu vyskytnúť pri menej ako 1 zo 100 dávok očkovacej látky) svrbenie, krvná zrazenina, krvácanie alebo hrčka v mieste podania injekcie napínanie na vracanie, hnačka alebo pocit nevoľnosti (vracanie) nezvyčajný plač prechodné zastavenie dýchania (apnoe), ak sa dieťa narodilo predčasne (do a vrátane 28. týždňa tehotenstva) bolesť hlavy kožná vyrážka difúzny (rozptýlený) opuch očkovanej končatiny, niekedy postihujúci priľahlý kĺb žihľavka. Zriedkavé (tieto sa môžu vyskytnúť pri menej ako 1 z 1 000 dávok očkovacej látky) kŕče bez teploty alebo spôsobené vysokou teplotou (horúčkou) alergické reakcie, akými sú kožné alergické prejavy kolaps (náhla svalová ochabnutosť), periódy bezvedomia alebo nedostatku vedomia a bledosť alebo modrasté sfarbenie pokožky. Veľmi zriedkavé (tieto sa môžu vyskytnúť pri menej ako 1 z 10 000 dávok očkovacej látky) Kawasakiho choroba (hlavné príznaky tohto ochorenia sú napríklad: horúčka, kožná vyrážka, opuchnuté lymfatické uzliny, zápal a vyrážky postihujúce sliznicu úst a hrdla). Posilňovacie dávky Synflorixu môžu zvýšiť riziko vzniku vedľajších účinkov. U detí vo veku > 12 mesiacov sa riziko vzniku bolesti v mieste vpichu môže zvyšovať so zvyšujúcim sa vekom. V priebehu 2 - 3 dní po očkovaní sa u veľmi predčasne narodených detí (narodené do a vrátane 28. týždňa tehotenstva) môžu vyskytovať dlhšie prestávky v dýchaní ako obvykle. Hlásenie vedľajších účinkov Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku. 5. Ako uchovávať Synflorix Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí. Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuli. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci. Uchovávajte v chladničke (2 °C - 8 °C). Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Neuchovávajte v mrazničke. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie. 6. Obsah balenia a ďalšie informácie Čo Synflorix obsahuje Liečivá sú: Jedna 0,5 ml dávka obsahuje: Pneumokokový polysacharid sérotyp 11,2 1 mikrogram Pneumokokový polysacharid sérotyp 41,2 3 mikrogramy Pneumokokový polysacharid sérotyp 51,2 1 mikrogram Pneumokokový polysacharid sérotyp 6B1,2 1 mikrogram Pneumokokový polysacharid sérotyp 7F1,2 1 mikrogram Pneumokokový polysacharid sérotyp 9V1,2 1 mikrogram Pneumokokový polysacharid sérotyp 141,2 1 mikrogram Pneumokokový polysacharid sérotyp 18C1,3 3 mikrogramy Pneumokokový polysacharid sérotyp 19F1,4 3 mikrogramy Pneumokokový polysacharid sérotyp 23F1,2 1 mikrogram 1 adsorbovaný na fosforečnan hlinitý celkovo 0,5 miligramu Al3+ 2 konjugovaný na proteín D (odvodený od netypizovateľného Haemophilus influenzae) ako proteínový nosič 9 - 16 mikrogramov 3 konjugovaný na tetanový toxoid ako proteínový nosič 5 - 10 mikrogramov 4 konjugovaný na difterický toxoid ako proteínový nosič 3 - 6 mikrogramov Ďalšie zložky sú: chlorid sodný (ďalšie informácie, pozri časť 2) a voda na injekcie Ako vyzerá Synflorix a obsah balenia Injekčná suspenzia v naplnenej injekčnej striekačke. Synflorix je biela, zakalená suspenzia. Synflorix sa

dodáva v naplnených injekčných striekačkách pre 1 dávku, s ihlami alebo bez ihiel v baleniach po 1, 10 alebo 50 ks. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia. Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca GlaxoSmithKline Biologicals s.a. Rue de l’Institut 89 B-1330 Rixensart Belgicko Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii: Belgique/België/Belgien GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v. Tél/Tel: + 32 10 85 52 00 Lietuva GlaxoSmithKline Lietuva UAB Tel: +370 5 264 90 00 info.lt@gsk.com България ГлаксоСмитКлайн ЕООД Тел.: + 359 2 953 10 34 Luxembourg/Luxemburg GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v. Tél/Tel: + 32 10 85 52 00 Česká republika GlaxoSmithKline s.r.o. Tel: + 420 2 22 00 11 11 cz.info@gsk.com Magyarország GlaxoSmithKline Kft. Tel.: + 36-1-2255300 Danmark GlaxoSmithKline Pharma A/S Tlf: + 45 36 35 91 00 dk-info@gsk.com Malta GlaxoSmithKline (Malta) Ltd Tel: + 356 21 238131 Deutschland GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Tel: + 49 (0)89 360448701 produkt.info@gsk.com Nederland GlaxoSmithKline BV Tel: + 31 (0)30 69 38 100 nlinfo@gsk.com Eesti GlaxoSmithKline Eesti OÜ Tel: +372 667 6900 estonia@gsk.com Norge GlaxoSmithKline AS Tlf: + 47 22 70 20 00 Ελλάδα GlaxoSmithKline A.E.B.E Τηλ: + 30 210 68 82 100 Österreich GlaxoSmithKline Pharma GmbH Tel: + 43 (0)1 97075 0 at.info@gsk.com España GlaxoSmithKline, S.A. Tel: + 34 902 202 700 es-ci@gsk.com Polska GSK Services Sp. z o.o. Tel.: + 48 (22) 576 9000 France Laboratoire GlaxoSmithKline Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44 diam@gsk.com Portugal GlaxoSmithKline - Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel: + 351 21 412 95 00 FI.PT@gsk.com Hrvatska GlaxoSmithKline d.o.o. Tel.: + 385 (0)1 6051999 România GlaxoSmithKline (GSK) SRL Tel: +40 (0)21 3028 208 Ireland GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd Tel: + 353 (0)1 495 5000 Slovenija GlaxoSmithKline d.o.o. Tel: + 386 (0) 1 280 25 00 medical.x.si@gsk.com Ísland Vistor hf. Sími: +354 535 7000 Slovenská republika GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o. Tel.: + 421 (0)2 48 26 11 11 recepcia.sk@gsk.com Italia GlaxoSmithKline S.p.A. Tel:+ 39 (0)45 9218 111 Suomi/Finland GlaxoSmithKline Oy Puh/Tel: + 358 10 30 30 30 Finland.tuoteinfo@gsk.com Κύπρος GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd Τηλ: + 357 22 39 70 00 gskcyprus@gsk.com Sverige GlaxoSmithKline AB Tel: + 46 (0)8 638 93 00 info.produkt@gsk.com Latvija GlaxoSmithKline Latvia SIA Tel: + 371 67312687 lv-epasts@gsk.com United Kingdom GlaxoSmithKline UK Tel: +44 (0)800 221 441 customercontactuk@gsk.com Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v Ďalšie zdroje informácií Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu/ Posledná zmena: 30/11/2018