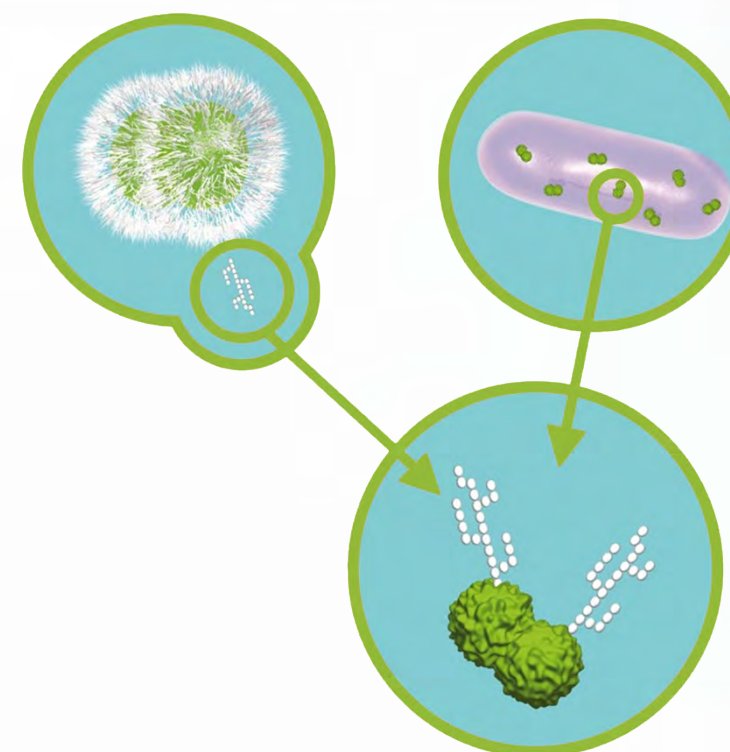


# Resumen de los datos de eficacia y efectividad de **Synflorix<sup>®</sup>**



## ¿Qué es Synflorix®?¹

- Vacuna antineumocócica conjugada adsorbida 10-valente (VNC10<sub>PD-D-T</sub>)
- Polisacáridos de serotipos de *S. pneumoniae*
- Proteína de conjugación\*  
Proteína D de *H. influenzae* no tipable (HiNT)



Serotipos*	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F
Conjugados con	Proteína D de HiNT			TT	TD	Proteína D de HiNT				

\*8 serotipos conjugados con proteína D como proteína transportadora, 18C conjugado con toxoide tetánico (TT) y 19F con toxoide diftérico (TD)

# Synflorix® y protección frente a ENI:

Datos de ensayos clínicos (doble ciego, aleatorizados y controlados)



	Número de episodios		Efectividad/ Eficacia vacunal (IC 95%)
	Synflorix®	Control	
<b>Finlandia: FinIP<sup>1</sup> (47.369 niños)</b>			
ENI por serotipos vacunales: pauta 3+1	0	12	<b>100%</b> (83 ; 100)
ENI por serotipos vacunales: pauta 2+1	1*	12	<b>92%</b> (58 ; 100)
ENI por todos los serotipos: catch-up niños 7-11m	0	2	-
ENI por todos los serotipos: catch-up niños 12-18m	0	5	<b>100%</b> (79 ; 100)
<b>Latinoamérica: COMPAS<sup>2</sup> (24.000 niños)</b>			
ENI por serotipos vacunales: pauta 3+1	0	18	<b>100%</b> (77,3 ; 100)
ENI por todos los serotipos: pauta 3+1	7	21	<b>66,7%</b> (21,8 ; 85,9)

Análisis por ITT (intención de tratar); \* El caso se produjo a los 12 días de la primera dosis ; IC: Intervalo de Confianza; ENI: Enfermedad Neumocócica Invasiva

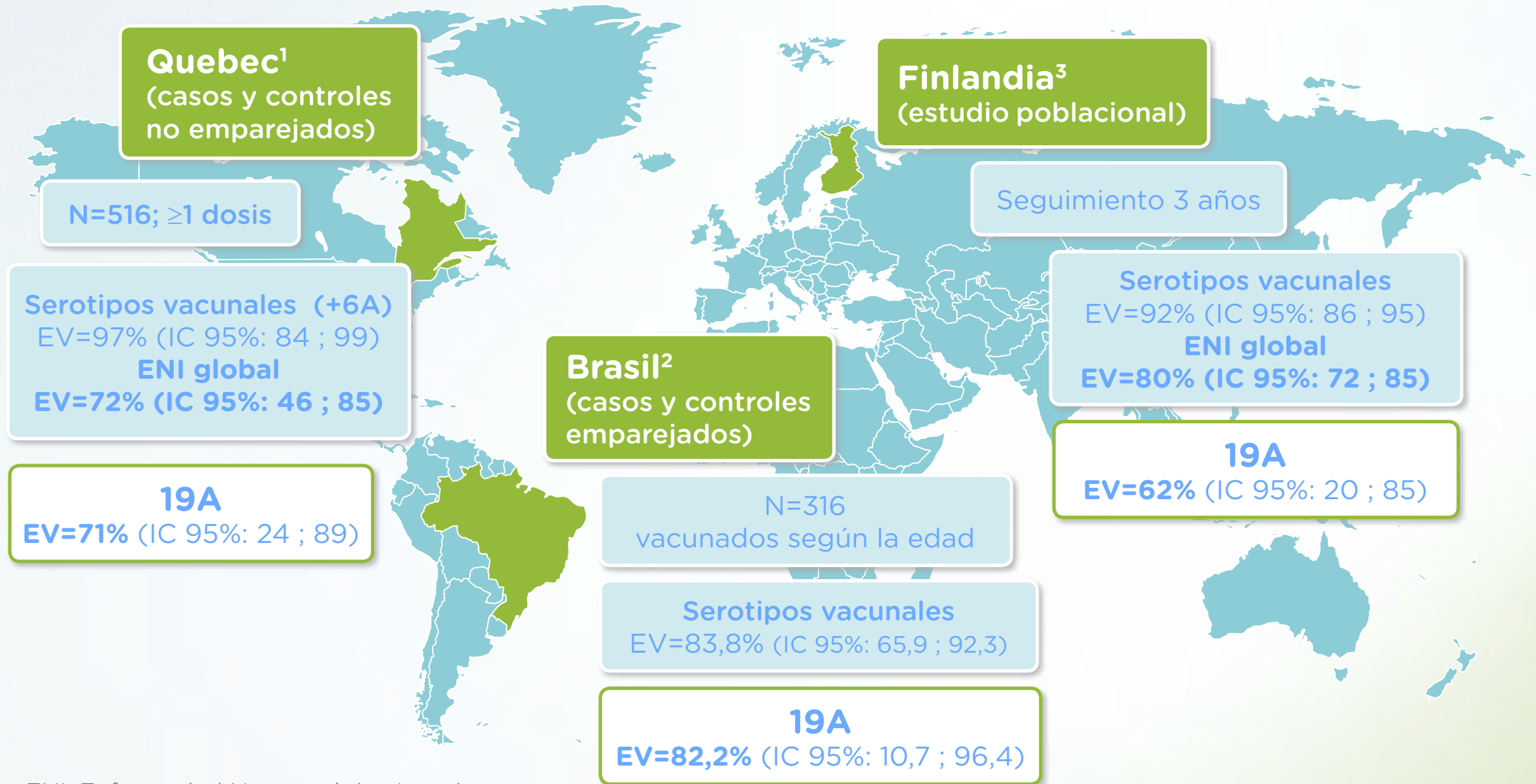
Tabla adaptada de: Palmu AA, *et al.* Lancet Respir Med. 2014<sup>1</sup> y Tregnaghi MW, *et al.* PLoS Med. 2014<sup>2</sup>

1. Palmu AA, Jokinen J, Borys D, Nieminen H, Ruokokoski E, Siira L, *et al.* Effectiveness of the ten-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. Lancet Respir Med. 2014; 22: 717-27.  
 2. Tregnaghi MW, Saenz-Llorens X, Lopez P, Abate H, Smith E, Posleman A, *et al.* Efficacy of Pneumococcal Nontypable Haemophilus influenzae Protein D Conjugate Vaccine (PHiD-CV) in Young Latin American Children: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. PLoS Med. 2014; 11(6): e1001657



# Synflorix® y protección frente a ENI:

## Estudios de efectividad vacunal



ENI: Enfermedad Neumocócica Invasiva.

EV: Efectividad Vacunal.

1. Deceuninck G, De Serres G, Boulianne N, Lefebvre B, De Wals P. Effectiveness of three pneumococcal conjugate vaccines to prevent invasive pneumococcal disease in Quebec, Canada. *Vaccine*. 2015;33(23):2684-9. 2. Domingues CM, Verani JR, Montenegro Renoiner EI, de Cunto Brandileone MC, Flannery B, de Oliveira LH, et al. Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: a matched case-control study. *Lancet Respir Med*. 2014 Jun;2(6):464-71; 3. Jokinen J, Rinta-Kokko H, Siira L, Palmu AA, Virtanen MJ, Nohynek H, et al. Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in Finnish children - a population-based study. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120290



# Efectividad de las VNCs para prevenir la ENI en Quebec, Canadá



Synflorix®

Estudio caso control; EV ≥ 1 dosis; Pauta = 2+1

- VNC7 introducida en VMU en diciembre 2004, después reemplazada con Synflorix® en junio 2009 y con VNC13 en enero 2011
- 889 casos elegibles de ENI en niños con 2-59 meses de edad (2005-2013)
  - 58% dieron autorización escrita para revisar sus registros de vacunación (n=516)
- 1767 controles identificados

	VNC7	Synflorix®	VNC13
<b>Todos los serotipos</b>	<b>50%</b> (IC 95%:29 ; 64)	<b>72%</b> (IC 95%:46 ; 85)	<b>66%</b> (IC 95%:29 ; 83)
<b>Serotipos en VNC13</b>	<b>63%</b> (IC 95%:45 ; 74)	<b>84%</b> (IC 95%:65 ; 93)	<b>86%</b> (IC 95%:62 ; 95)
<b>Serotipo 19 A</b>	<b>42%</b> (IC 95%:-9 ; 69)	<b>71%</b> (IC 95%:24 ; 89)	<b>74%</b> (IC 95%:11 ; 92)

Conclusiones. Las tres vacunas mostraron un nivel elevado de protección frente a la ENI causada por los serotipos incluidos en su formulación y hubo un nivel elevado de protección cruzada frente al serotipo 19A en el caso de la Synflorix®. No se observaron diferencias sustanciales en la protección frente a serotipos vacunales incluidos en la VNC13 entre las pautas de vacunación con Synflorix®, VNC13, o una combinación de Synflorix® + VNC13.

**ENI:** Enfermedad Neumocócica Invasiva

**VMU:** Vacunación Masiva Universal

**VNC:** Vacuna Neumocócica Conjugada

Tabla adaptada de: Deceuninck G, *et al.* Vaccine. 2015<sup>1</sup>

1. Deceuninck G, De Serres G, Boulianne N, Lefebvre B, De Wals P. Effectiveness of three pneumococcal conjugate vaccines to prevent invasive pneumococcal disease in Quebec, Canada. Vaccine. 2015;33(23):2684-9.



# Efectividad de Synflorix® frente a la ENI en Brasil

## Estudio de casos y controles emparejados



- Se identificó ENI entre niños, con una edad elegible para recibir  $\geq 1$  dosis de Synflorix® mediante la vigilancia a través de los laboratorios y hospitales de 10 estados brasileños.
- 316 casos con serotipo conocido; 1219 controles emparejados.

Resultado	EV ajustada (IC del 95%)
<b>ENI por TV*</b>	<b>83,8% (65,9; 92,3)</b>
ENI relacionada con TV**	77,9% (41,0; 91,7)
ENI por el serotipo 19A	82,2% (10,7; 96,4)

- En el contexto del programa sistemático de vacunación de Brasil, Synflorix®:
  - Previene la ENI causada por los serotipos vacunales.

**Tabla adaptada de:** Domingues, *et al.* Lancet Respir Med. 2014<sup>1</sup>

IC: intervalo de confianza; ENI: enfermedad neumocócica invasiva; EV: eficacia vacunal; TV: serotipo vacunal

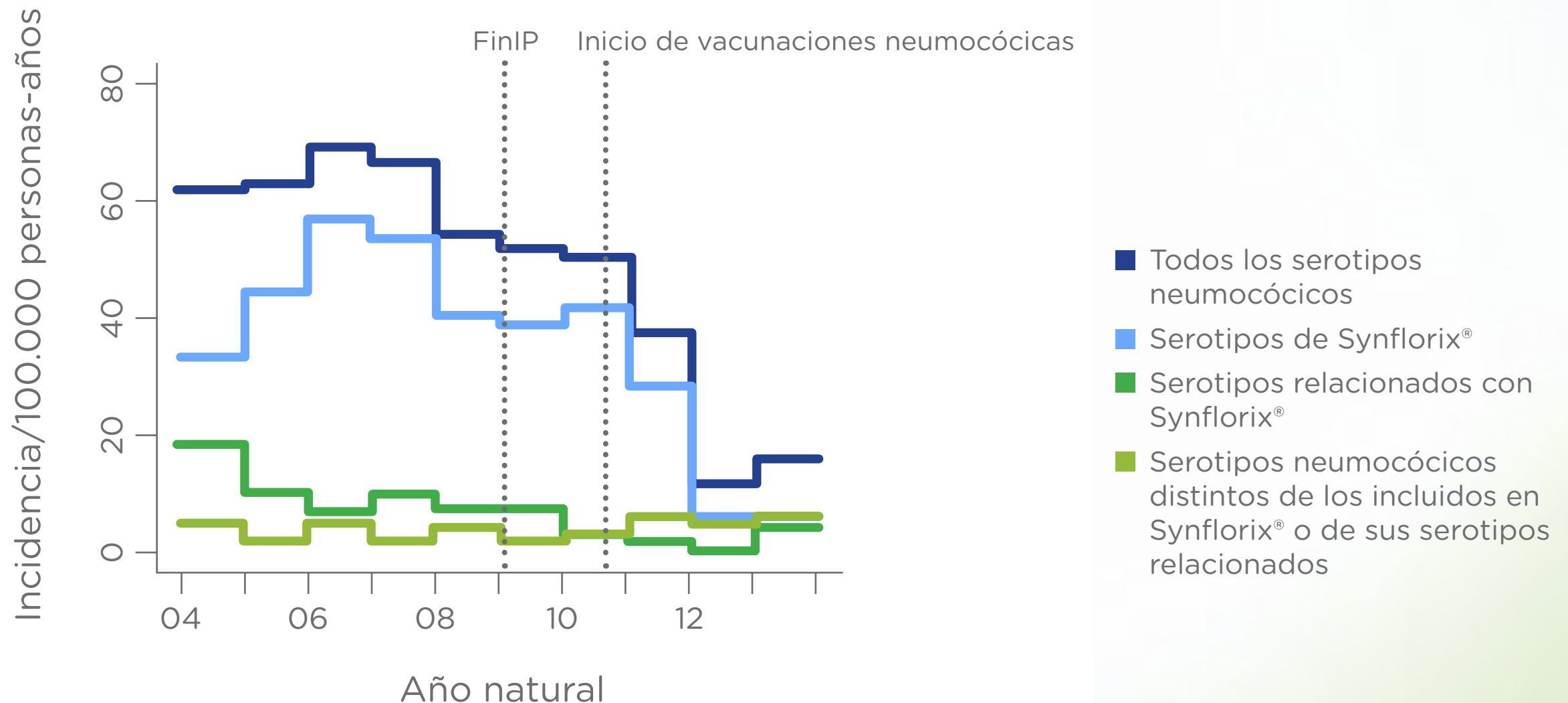
\* Incluye los serotipos 1,4,5,6B,7F,9V,14,18C,19F y 23F.

\*\* Incluye serotipos que no están presentes en la vacuna pero son del mismo serogrupo que los de los tipos de la vacuna.

# Tasas anuales de la ENI específicas por serotipos en niños de edad <2 años de edad, en Finlandia 2004-2013.<sup>1</sup>



## • Grupo de edad 0-1 años



Gráfica adaptada de: Jokinen, *et al.* PLoS One. 2015<sup>1</sup>

1. Jokinen J, Rinta-Kokko H, Siira L, Palmu AA, Virtanen MJ, Nohynek H, et al. Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in Finnish children - a population-based study. PLoS One. 2015;10(3):e0120290



# Synflorix® y protección frente a neumonía

## Resultados en COMPAS frente a primer episodio de NAC



Objetivo	Eficacia vacunal % (IC 95%)	
	PP	ITT
Neumonía bacteriana <sup>a</sup>	22,0* (7,7 ; 34,2)	18,2** (5,5 ; 29,1)
Neumonía consolidada <sup>b</sup>	25,7 (8,4 ; 39,6)	23,4 (8,8 ; 35,7)
Sospecha clínica de neumonía <sup>c</sup>	6,7 (0,7 ; 12,3)	7,3 (2,1 ; 12,3)

<sup>a</sup>Objetivo principal del estudio: neumonía confirmada por radiología + neumonía con PCR  $\geq 40$   $\mu\text{g/ml}$

<sup>b</sup>Definición de la OMS

<sup>c</sup>Sospecha clínica de neumonía remitida a radiología

**PP:** primer caso de NAC en la cohorte PP a partir de las dos semanas tras la administración de la dosis 3

**ITT:** primer caso de NAC a partir de la administración de la dosis 1

\*p=0,002; \*\*p=0,0031

PP: Por Protocolo; NAC: Neumonía Adquirida en la Comunidad; IC: Intervalo de Confianza; PCR: Proteína C reactiva; ITT: cohorte por intención de tratar; OMS: Organización Mundial de la Salud

**Tabla adaptada de:** Tregnaghi MW, *et al.* PLoS Med. 2014<sup>1</sup>

1. Tregnaghi MW, Saenz-Llorens X, Lopez P, Abate H, Smith E, Posleman A, *et al.* Efficacy of Pneumococcal Nontypable Haemophilus influenzae Protein D Conjugate Vaccine (PHiD-CV) in Young Latin American Children: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. PLoS Med 2014. 11(6): e1001657





# Synflorix® y protección frente a Otitis Media Aguda<sup>1</sup>

Resultados del estudio COMPAS (Panamá)



Definición de caso de OMA	Análisis al final del estudio		
	Nº de episodios		Eficacia Vacunal (IC 95%) Análisis ITT <sup>a</sup>
	Synflorix® (N=3.602)	Control (N=3.612)	
Confirmación clínica	254	308	<b>19%</b> (4,4 ; 31,4)
<b>OMA por <i>S. pneumoniae</i></b>			
Serotipos vacunales	7	23	<b>69,9%</b> (29,8 ; 87,1)
Todos los serotipos	17	38	<b>55,7%</b> (21,5 ; 75)
Serotipos no vacunales	6	7	<b>14,8%</b> (-153,7 ; 71,4)

<sup>a</sup>seguimiento de la dosis 1

OMA: Otitis Media Aguda; IC: Intervalo de Confianza; ITT: intención de tratar.

Tabla adaptada de: Tregnaghi MW, et al. PLoS Med. 2014<sup>1</sup>

1. Tregnaghi MW, Sáenz-Llorens X, López P, Abate H, Smith E, Pósleman A, et al. Efficacy of Pneumococcal Nontypable Haemophilus influenzae Protein D Conjugate Vaccine (PHiD-CV) in Young Latin American Children: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. PLoS Med 2014. 11(6): e1001657





## Indicaciones terapéuticas<sup>1</sup>

Inmunización activa frente a enfermedad invasora, neumonía y otitis media aguda causada por *Streptococcus pneumoniae* en lactantes y niños a partir de las 6 semanas hasta los 5 años de edad.

Ver secciones 4.4 y 5.1 de FT para información acerca de la protección frente a serotipos neumocócicos específicos.

## Posología<sup>1</sup>

Edad			
	6 semanas - 6 meses*	7 - 11 meses	12 meses - 5 años
Primovacunación	<b>3 dosis</b> con un intervalo de al menos 1 mes entre ellas	<b>2 dosis</b> con un intervalo de al menos 1 mes entre ellas	<b>2 dosis</b> con un intervalo de al menos 2 meses entre ellas
Dosis de Recuerdo	<b>1 dosis</b> Al menos 6 meses después de la última dosis de primovacunación (preferiblemente entre los 12 y 15 meses de edad)	<b>1 dosis</b> Al menos 2 meses después de la última dosis de primovacunación (en el segundo año de vida)	

\*Los lactantes prematuros deben ser vacunados conforme a su edad cronológica (2 meses de edad)<sup>1</sup>

Cuando Synflorix se administra como parte de un programa de vacunación sistemática infantil, se puede seguir una pauta de dos dosis en primovacunación y una dosis de recuerdo, al menos seis meses después de la última dosis de primovacunación (ver sección 5.1 FT). **Tabla adaptada de:** FT Synflorix 12/2015 GSK

## Synflorix® Información de seguridad<sup>1</sup>

Synflorix® es generalmente bien tolerado. Reacciones adversas más frecuentes: dolor, enrojecimiento, hinchazón en el lugar de inyección, somnolencia, pérdida de apetito, irritabilidad y fiebre, generalmente leves o moderadas y no duraderas.

Synflorix® no se debe administrar en niños con hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes contenidos en la vacuna.

Se debe posponer la administración de Synflorix® en niños que padezcan enfermedades febriles agudas. Sin embargo, la presencia de una infección leve, como un resfriado, no debe provocar el retraso de la vacunación.

Synflorix® se debe administrar con precaución en personas con trombocitopenia o con trastornos hemorrágicos.

Como en otras vacunas, los acontecimientos adversos graves como apnea en bebés prematuros, síncope, convulsiones y episodios de hipotonía-hiporrespuesta se notificaron con baja frecuencia.

Consultar Ficha Técnica de Synflorix® para información adicional sobre las contraindicaciones, precauciones y reacciones adversas.

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO** Synflorix suspensión inyectable. Vacuna conjugada antineumocócica de polisacáridos (adsorbida) **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** 1 dosis (0,5 ml) contiene: Polisacárido del serotipo neumocócico 1<sup>1,2</sup> 1 microgramo. Polisacárido del serotipo neumocócico 4<sup>1,2</sup> 3 microgramos Polisacárido del serotipo neumocócico 5<sup>1,2</sup> 1 microgramo Polisacárido del serotipo neumocócico 6B<sup>1,2</sup> 1 microgramo Polisacárido del serotipo neumocócico 7F<sup>1,2</sup> 1 microgramo Polisacárido del serotipo neumocócico 9V<sup>1,2</sup> 1 microgramo Polisacárido del serotipo neumocócico 14<sup>1,2</sup> 1 microgramo Polisacárido del serotipo neumocócico 18C<sup>1,3</sup> 3 microgramos Polisacárido del serotipo neumocócico 19F<sup>1,4</sup> 3 microgramos Polisacárido del serotipo neumocócico 23F<sup>1,2</sup> 1 microgramo <sup>1</sup> adsorbido en fosfato de aluminio 0,5 miligramos de Al<sup>3+</sup> <sup>2</sup> conjugado con proteína D (derivada de Haemophilus influenzae no tipable) como proteína transportadora 9-16 microgramos <sup>3</sup> conjugado con toxoide tetánico como proteína transportadora 5-10 microgramos <sup>4</sup> conjugado con toxoide diftérico como proteína transportadora 3-6 microgramos Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Suspensión inyectable (inyectable). La vacuna es una suspensión turbia de color blanco. **4. DATOS CLÍNICOS** **4.1 Indicaciones terapéuticas** Inmunización activa frente a enfermedad invasora, neumonía y otitis media aguda causada por Streptococcus pneumoniae en lactantes y niños a partir de las 6 semanas hasta los 5 años de edad. Ver secciones 4.4 y 5.1 para información acerca de la protección frente a serotipos neumocócicos específicos. El empleo de Synflorix se debe determinar de acuerdo con las recomendaciones oficiales, teniendo en cuenta el impacto sobre las enfermedades neumocócicas en los diferentes grupos de edad así como la variabilidad epidemiológica en las diferentes áreas geográficas. **4.2 Posología y forma de administración** **Posología** Las pautas de inmunización con Synflorix deben basarse en las recomendaciones oficiales. **Lactantes de 6 semanas a 6 meses de edad** Pauta de primovacunación de tres dosis La pauta de inmunización recomendada para asegurar una protección óptima consiste en cuatro dosis, cada una de 0,5 ml. La pauta de primovacunación en lactantes consiste en tres dosis, siendo la primera dosis administrada habitualmente a los 2 meses de edad con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. La primera dosis se puede administrar a partir de las seis semanas de edad. Se recomienda una dosis de recuerdo (cuarta) al menos seis meses después de la última dosis de primovacunación y preferiblemente entre los 12 y los 15 meses de edad (ver secciones 4.4 y 5.1). Pauta de primovacunación de dos dosis En cambio, cuando Synflorix se administra como parte de un programa rutinario de inmunización infantil, se puede seguir una pauta de inmunización de tres dosis, cada una de 0,5 ml. La primera dosis se puede administrar a partir de los dos meses de edad y la segunda dosis dos meses más tarde. Se recomienda una dosis de recuerdo (tercera) al menos seis meses después de la última dosis de primovacunación (ver sección 5.1). **Recién nacidos prematuros (nacidos entre las semanas 27-36 de gestación)** En lactantes prematuros nacidos después de al menos 27 semanas de gestación, la pauta de inmunización recomendada consiste en cuatro dosis, cada una de 0,5 ml. La pauta de primovacunación en lactantes consiste en tres dosis. La primera dosis se administra a los dos meses de edad con un intervalo de al menos un mes entre las dosis. Se recomienda una dosis de recuerdo (cuarta) al menos seis meses después de la última dosis de primovacunación (ver secciones 4.4 y 5.1). **Lactantes y niños ≥ 7 meses de edad no vacunados** -Lactantes de 7-11 meses de edad: la pauta de vacunación consiste en dos dosis primarias de 0,5 ml con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. Se recomienda una dosis de recuerdo (tercera) en el segundo año de vida con un intervalo de al menos 2 meses después de la última dosis primaria. -Niños de 12 meses -5 años de edad: la pauta de vacunación consiste en dos dosis de 0,5 ml con un intervalo de al menos 2 meses entre las dosis. Se recomienda que los sujetos que hayan recibido una primera dosis de Synflorix completen el ciclo completo de vacunación con Synflorix. **Población pediátrica.** No se han establecido la seguridad y eficacia de Synflorix en niños a partir de 5 años. Forma de administración La vacuna se debe administrar por vía intramuscular.

Las zonas preferidas para la administración son la cara anterolateral del muslo en lactantes o el músculo deltoides en la parte superior del brazo en niños pequeños. **4.3 Contraindicaciones** Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a alguna de las proteínas transportadoras. Como con otras vacunas, se debe posponer la administración de Synflorix en sujetos que padezcan enfermedades febriles agudas. Sin embargo, la presencia de una infección leve, como un resfriado, no debe provocar el retraso de la vacunación. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Como con todas las vacunas inyectables, se debe disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados, para el caso poco frecuente de aparición de una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna. Cuando se administre la serie de inmunización primaria en niños prematuros de ≤ 28 semanas de gestación y especialmente en aquellos con un historial previo de inmadurez respiratoria, se debe considerar tanto el riesgo potencial de apnea como la necesidad de monitorización respiratoria durante 48-72 horas. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de niños, la vacunación no se debe impedir ni retrasar. Synflorix no debe, bajo ninguna circunstancia, administrarse por vía intravascular o intradérmica. No se dispone de datos sobre la administración de Synflorix por vía subcutánea. En niños a partir de 2 años de edad, después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir un síncope (desfallecimiento) como una reacción psicógena a la inyección de la aguja. Es importante que se disponga de procedimientos para evitar daños causados por las pérdidas de conocimiento. Al igual que con otras vacunas administradas por vía intramuscular, Synflorix se debe administrar con precaución en personas con trombocitopenia o con trastornos hemorrágicos, ya que en estos pacientes puede producirse hemorragia tras la administración intramuscular. También se deben seguir las recomendaciones oficiales para la inmunización frente a difteria, tétanos y Haemophilus influenzae tipo b. No hay evidencia suficiente de que Synflorix proporcione protección frente a serotipos neumocócicos no contenidos en la vacuna excepto frente al serotipo 19A de reacción cruzada (ver sección 5.1) o frente a Haemophilus influenzae no tipable. Synflorix no proporciona protección frente a otros microorganismos. Como con cualquier vacuna, es posible que Synflorix no proteja a todos los individuos vacunados frente a la enfermedad neumocócica invasora, la neumonía o la otitis media causada por los serotipos neumocócicos de la vacuna y el serotipo 19A de reacción cruzada. Además, como la otitis media y la neumonía están causadas por muchos microorganismos diferentes a los serotipos de Streptococcus pneumoniae presentes en la vacuna, se espera que la respuesta global frente a estas enfermedades sea limitada y sustancialmente más baja que la protección frente a la enfermedad invasora causada por los serotipos vacunales y el serotipo 19A (ver sección 5.1). En los ensayos clínicos Synflorix indujo una respuesta inmune frente a los diez serotipos incluidos en la vacuna, pero la magnitud de las respuestas fue variable entre los serotipos. La respuesta inmune funcional frente a los serotipos 1 y 5 fue más baja en magnitud que la respuesta frente a los otros serotipos vacunales. Se desconoce si esta respuesta inmune funcional más baja frente a los serotipos 1 y 5 tendrá como resultado una eficacia protectora menor frente a la enfermedad invasora, la neumonía o la otitis media causada por estos serotipos (ver sección 5.1). Synflorix está indicada para su administración en niños a partir de las 6 semanas hasta los 5 años de edad. Los niños deberían recibir la pauta posológica de Synflorix adecuada para su edad cuando comiencen la pauta de vacunación (ver sección 4.2). Aún no están disponibles los datos de seguridad e inmunogenicidad en niños mayores de 5 años. Los niños con una respuesta inmune deficitaria, ya sea debida al uso de una terapia inmunosupresora, a un defecto genético, a infección por VIH o a otras causas, pueden desarrollar una menor respuesta de anticuerpos a la vacunación. No se dispone todavía de datos de seguridad ni de inmunogenicidad de Synflorix en niños con mayor riesgo de padecer infecciones neumocócicas (por ejemplo anemia de células falciformes, disfunción esplénica adquirida y congénita, infección por VIH, cáncer, síndrome nefrótico).

La vacunación en grupos de alto riesgo se debe considerar caso por caso (ver sección 4.2). Los niños menores de 2 años de edad deben recibir las pautas de vacunación de Synflorix adecuadas para la edad (ver sección 4.2). El uso de la vacuna conjugada antineumocócica no reemplaza el uso de las vacunas antineumocócicas polisacáridas 23-valentes en niños  $\geq 2$  años de edad con enfermedades (tales como anemia de células falciformes, asplenia, infección por VIH, enfermedad crónica o aquellos que estén inmunocomprometidos) que los exponen a un mayor riesgo de enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae*. Siempre que esté recomendado, los niños en riesgo de  $\geq 24$  meses de edad y que ya hayan sido primovacunados con Synflorix deben recibir la vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente. El intervalo entre la vacuna conjugada antineumocócica (Synflorix) y la vacuna polisacárida antineumocócica 23-valente no debe ser menor de 8 semanas. No hay datos disponibles que indiquen si la administración de la vacuna polisacárida antineumocócica a niños primovacunados con Synflorix puede dar lugar a hiporreactividad a dosis posteriores de polisacárido neumocócico o a la vacuna antineumocócica conjugada. La administración profiláctica de antipiréticos antes o inmediatamente después de la administración de la vacuna puede reducir la incidencia y la intensidad de las reacciones febriles postvacunación. Los datos clínicos generados con paracetamol e ibuprofeno sugieren que el uso profiláctico de paracetamol podría reducir la tasa de fiebre, mientras que el uso profiláctico de ibuprofeno mostró un efecto limitado en la reducción de la tasa de fiebre. Los datos clínicos sugieren que el paracetamol podría reducir la respuesta inmune frente a Synflorix. Sin embargo, se desconoce la relevancia clínica de esta observación. Se recomienda la administración profiláctica de antipiréticos : -a todos los niños a los que se administre Synflorix simultáneamente con vacunas de tos ferina de células enteras debido a una tasa superior de reacciones febriles (ver sección 4.8). -a niños con convulsiones o con una historia previa de convulsiones febriles. Debe iniciarse tratamiento antipirético de acuerdo con las guías terapéuticas locales.

#### 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Uso con otras vacunas Synflorix puede administrarse de forma simultánea con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o combinadas [incluyendo DTPa-VHB-IPV/Hib y DTPe-VHB/Hib]: vacuna antidiftérica, antitetánica y antipertussis acelular (DTPa), vacuna antihepatitis B (VHB), vacuna antipoliomielítica inactivada (IPV), vacuna antiHaemophilus influenzae tipo b (Hib), vacuna antidiftérica, antitetánica y antipertussis de célula entera (DTPe), vacuna de virus de sarampión, parotiditis y rubéola (MMR), vacuna antivariola (V), vacuna conjugada frente a meningococo del serogrupo C (conjugados con CRM<sub>197</sub> y TT), vacuna conjugada frente a meningococo de los serogrupos A, C, W-135 e Y (conjugado con TT), vacuna antipoliomielítica oral (OPV) y vacuna antirrotavirus oral. Las diferentes vacunas inyectables, deben administrarse siempre en diferentes lugares de inyección. Los ensayos clínicos han demostrado que la respuesta inmune y los perfiles de seguridad de las vacunas coadministradas no se vieron afectados, con la excepción de la respuesta al virus de la polio inactivado tipo 2, para el que se observaron resultados inconsistentes en los diferentes estudios (rangos de seroprotección del 78% al 100%). Además, cuando la vacuna conjugada frente a meningococo de los serogrupos A, C, W-135 e Y (conjugado con TT) se coadministró con una dosis de recuerdo de Synflorix durante el segundo año de vida a niños primovacunados con 3 dosis de Synflorix, se observaron una media geométrica de la concentración de anticuerpos (GMC) y una media geométrica del título de anticuerpos con el ensayo de opsonofagocitosis (GMT de OPA) más bajos para un serotipo neumocócico (18 C). La coadministración no tuvo impacto en los otros nueve serotipos neumocócicos. Se observó un aumento en la respuesta de anticuerpos al conjugado Hib-TT, y a los antígenos diftérico y tetánico. Se desconoce la relevancia clínica de las observaciones anteriores. Uso de medicamentos

inmunosupresores sistémicos Como con otras vacunas, cabe esperar que en pacientes que reciben terapia inmunosupresora pueda no alcanzarse una respuesta adecuada. Uso profiláctico de antipiréticos Ver sección 4.4.

**4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia** Synflorix no está destinada para su administración en adultos. No hay datos disponibles de su administración durante el embarazo o la lactancia en humanos, ni de estudios de reproducción en animales.

**4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** No procede.

**4.8 Reacciones adversas** Resumen del perfil de seguridad La evaluación de la seguridad de Synflorix se basó en ensayos clínicos que incluyeron la administración de 63.905 dosis de Synflorix a 22.429 niños sanos y a 137 lactantes prematuros como vacunación primaria. Además, 19.466 niños y 116 lactantes prematuros recibieron una dosis de recuerdo de Synflorix en el segundo año de vida. También se evaluó la seguridad en 435 niños de 2 a 5 años no vacunados anteriormente, de los cuales 285 sujetos recibieron 2 dosis de Synflorix. En todos los ensayos clínicos, Synflorix se administró al mismo tiempo que las vacunas recomendadas en la infancia. Las reacciones adversas más frecuentemente observadas en lactantes después de la vacunación primaria fueron enrojecimiento en el lugar de la inyección e irritabilidad, que ocurrieron aproximadamente después del 41% y 55% de todas las dosis, respectivamente. Después de la vacunación de recuerdo, las reacciones adversas más frecuentes fueron dolor en el lugar de la inyección e irritabilidad, que ocurrieron aproximadamente en el 51% y 53% respectivamente. La mayor parte de estas reacciones fueron de gravedad leve a moderada y no fueron duraderas. No se observó un incremento en la incidencia o en la gravedad de estas reacciones adversas con las dosis sucesivas de la serie primaria de vacunación. La reactogenicidad local de la pauta de vacunación primaria fue similar en lactantes menores de 12 meses y en niños mayores de 12 meses de edad, con la excepción del dolor en el lugar de la inyección, cuya incidencia se incrementó con la edad: el dolor se notificó en más de un 39% de los lactantes menores de 12 meses y en más de un 58% en los niños mayores de 12 meses de edad. Después de la vacunación de recuerdo, los niños mayores de 12 meses son más propensos a experimentar reacciones en el lugar de la inyección en comparación con las tasas observadas en lactantes durante la primovacunación con Synflorix. Después de la vacunación de rescate (catch-up) en niños de 12 a 23 meses de edad, la urticaria se notificó con mayor frecuencia (poco frecuente) en comparación con las tasas observadas en lactantes durante la vacunación primaria y de recuerdo. La reactogenicidad fue mayor en niños que recibieron vacunas antipertussis de célula entera de forma concomitante. En un estudio clínico los niños recibieron bien Synflorix (N=603) o bien Prevenar 7-valente (N=203) de forma simultánea con una vacuna que contuviera DTPe. Después del ciclo de vacunación primaria se notificó fiebre  $\geq 38$  °C y  $>39$  °C en el 86,1% y el 14,7% de los niños que recibieron Synflorix y en el 82,9% y 11,6% de los niños vacunados con Prevenar 7-valente, respectivamente. En ensayos clínicos comparativos la incidencia de las reacciones adversas locales y generales notificadas dentro de los 4 días siguientes a cada vacunación fueron de la misma magnitud que las observadas después de la vacunación con Prevenar 7-valente.

**Tabla de reacciones adversas.** Las reacciones adversas (para todos los grupos de edad) consideradas como al menos posiblemente relacionadas con la vacunación se han clasificado por frecuencias. Las frecuencias se definen como sigue: Muy frecuentes: ( $\geq 1/10$ ) Frecuentes: ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ) Poco frecuentes: ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ) Raras: ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ) Muy raras: ( $<1/10.000$ )

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
<b>Ensayos clínicos</b>		
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones alérgicas (tales como dermatitis alérgica, dermatitis atópica, eczema)
	Muy raras	Angioedema
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Pérdida de apetito
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Irritabilidad
	Poco frecuentes	Llanto anormal
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Somnolencia
	Raras	Convulsiones (incluyendo convulsiones febriles)
Trastornos vasculares	Muy raras	Enfermedad de Kawasaki
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Apnea en niños prematuros de ≤ 28 semanas de gestación (ver sección 4.4)
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Diarrea, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Erupción cutánea
	Raras	Urticaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Dolor, enrojecimiento, hinchazón en el lugar de la inyección, fiebre ≥ 38°C rectal (en niños menores de 2 años)
	Frecuentes	Reacciones en el lugar de la inyección, tal como induración, fiebre > 39°C rectal (en niños menores de 2 años)
	Poco frecuentes	Reacciones en el lugar de la inyección, tales como hematoma, hemorragia y nódulo
Reacciones adversas notificadas adicionalmente después de la vacunación de recuerdo de la pauta de primovacunación y/o la vacunación de rescate (catch-up):		
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Cefalea (entre 2 y 5 años de edad)
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Náuseas (entre 2 y 5 años de edad)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fiebre ≥38°C rectal (entre 2 y 5 años de edad)
	Poco frecuentes	Reacciones en el lugar de la inyección, tal como prurito, fiebre > 40°C rectal (en niños menores de 2 años), fiebre >39°C rectal (entre 2 y 5 años de edad), hinchazón difusa del miembro inyectado, extendiéndose a veces a la articulación adyacente
<b>Experiencia poscomercialización</b>		
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raras	Anafilaxia
Trastornos del sistema nervioso	Raras	Episodio de hipotonía-hiporrespuesta

## Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su auto-rización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, <https://www.notificaram.es>.

**4.9 Sobredosis** No se han notificado casos de sobredosis.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacunas antineumocócicas, código ATC: J07AL52 1. Datos epidemiológicos Los 10 serotipos neumocócicos incluidos en esta vacuna representan los serotipos que causan la mayoría de las enfermedades en Europa cubriendo aproximadamente entre el 56% y el 90% de la enfermedad neumocócica invasora (ENI) en niños menores de cinco años. En este grupo de edad, los serotipos 1, 5 y 7F representan del 3,3% al 24,1% de las ENI dependiendo del país y del periodo de tiempo estudiado. La neumonía de diferente etiología es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad infantil a nivel mundial. En los estudios prospectivos, se estimó que *Streptococcus pneumoniae* fue el responsable del 30-50% de los casos de neumonía. La otitis media aguda (OMA) es una enfermedad frecuente en la infancia con diferentes etiologías. Las bacterias pueden ser responsables del 60-70% de los episodios clínicos de OMA. Las causas más frecuentes de OMA bacteriana en el mundo son *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* no tipable (NTHi). 2. Eficacia y efectividad en ensayos clínicos. En un ensayo clínico a gran escala en Finlandia (FinIP) de fase III/IV, doble ciego, aleatorizado, controlado, los niños fueron divididos de forma aleatoria en 4 grupos de acuerdo con las dos pautas de vacunación infantil [primovacunación con 2 dosis (3, 5 meses de edad) ó con 3 dosis (3, 4, 5 meses de edad) seguida de una dosis de recuerdo a los 11 meses de edad] que recibieron Synflorix (2/3 de los grupos) o las vacunas de hepatitis como control (1/3 de los grupos). En las cohortes de rescate (catch-up), los niños entre 7 y 11 meses de edad en el momento de recibir la primera dosis de la vacuna, recibieron Synflorix o la vacuna de la hepatitis B como control de acuerdo con una pauta de primovacunación de 2 dosis seguida de una dosis de recuerdo, y los niños entre 12 y 18 meses de edad en el momento de recibir la primera dosis de la vacuna, recibieron 2 dosis de Synflorix o de la vacuna de la hepatitis A como control. El seguimiento medio a partir de la primera vacunación fue de 24 a 28 meses para la enfermedad invasora y la neumonía diagnosticada en el ámbito hospitalario. En un estudio insertado, a los lactantes se les hizo un seguimiento hasta los 21 meses de edad, aproximadamente, para evaluar el impacto sobre el estado de portador nasofaríngeo y la OMA notificada por los padres y diagnosticada por el médico. En un ensayo clínico a gran escala de fase III, aleatorizado, doble ciego (Estudio de Neumonía y Otitis Media Clínica - COMPAS) realizado en Argentina, Panamá y Colombia, los lactantes sanos entre 6 y 16 semanas de edad recibieron Synflorix o la vacuna frente a la hepatitis B como control a los 2, 4 y 6 meses de edad seguida, respectivamente, de Synflorix o la vacuna frente a la hepatitis A como control entre los 15 y los 18 meses de edad.

2.1. Enfermedad Neumocócica Invasora (que incluye sepsis, meningitis, neumonía bacteriémica y bacteriemia) Efectividad/eficacia en la cohorte de lactantes de menos de 7 meses de edad al inicio del ensayo. Se demostró la efectividad o eficacia vacunal (EV) en la prevención de la ENI confirmada por cultivo causada por los serotipos vacunales de neumococo al administrar Synflorix a lactantes, ya sea con las pautas 2+1 ó 3+1 en el FinIP o con la pauta 3+1 en el COMPAS (ver Tabla 1).

**Tabla 1: Número de casos de ENI causados por serotipos vacunales y efectividad (FinIP) o eficacia vacunal (COMPAS) en lactantes menores de 7 meses de edad al inicio del ensayo que recibieron al menos una dosis de vacuna (cohorte total de los lactantes vacunados).**

Tipo de ENI	FinIP					COMPAS		
	Nº de casos de ENI			EV (IC 95%)		Nº de casos de ENI		EV (IC 95%)
	Synflorix pauta 3+1	Synflorix pauta 2+1	Control (2)	Pauta 3+1	Pauta 3+1	Synflorix pauta 3+1	Control	Pauta 3+1
	N 10.273	N 10.054	N 10.200			N 11.798	N 11.799	
<b>ENI<sup>(1)</sup> por serotipos vacunales</b>	0	1	12	100% <sup>(3)</sup> (82,8; 100)	91,8% <sup>(4)</sup> (58,3; 99,6)	0	18	100% <sup>(5)</sup> (77,3; 100)
<b>ENI por serotipo 6B</b>	0	0	5	100% (54,9; 100)	100% (54,5; 100)	0	2	-
<b>ENI por serotipo 14</b>	0	0	4	100% (39,6; 100)	100% (43,3; 100)	0	9	100% (49,5; 100)

ENI Enfermedad Neumocócica Invasora EV Efectividad (FinIP) o eficacia vacunal (COMPAS) N Número de sujetos por grupo IC Intervalo de Confianza 1. En el FinIP, a parte de los serotipos 6B y 14, los casos de ENI confirmados por cultivo por los serotipos vacunales incluyeron: el 7F (1 caso en los grupos de Synflorix 2+1), el 18C, el 19F y el 23F (1 caso de cada uno de los grupos de control). En el COMPAS, los serotipos 5 (2 casos), el 18C (4 casos) y 23F (1 caso) fueron detectados en el grupo control, además de los serotipos 6B y 14. 2. Los 2 grupos de control de los lactantes fueron agrupados. 3. Valor  $p < 0,0001$ . 4. Valor  $p = 0,0009$ . 5. En la cohorte PP la EV fue del 100% (IC 95%: 74,3-100; 0 frente a 16 casos) En el FinIP la EV global observada, frente a ENI confirmada por cultivo fue del 100% (IC 95%: 85,6-100; 0 frente a 14 casos) para la pauta 3+1, el 85,8% (IC 95%: 49,1-97,8; 2 frente a 14 casos) para la pauta 2+1 y 93,0% (IC 95%: 74,9-98,9, 2 frente a 14 casos) independientemente de la pauta de primovacuna. En el COMPAS fue del 66,7% (IC 95%: 21,8-85,9; 7 frente a 21 casos). Efectividad después de la inmunización de rescate (catch-up) Entre los 15.447 niños de las cohortes de la vacunación de rescate (catch-up), no hubo casos de ENI confirmados por cultivo en los grupos de Synflorix, mientras que sí se observaron cinco casos de ENI por serotipos vacunales en los grupos control (serotipos 4, 6B, 7F, 14 y 19F).

**2.2. Neumonía** La eficacia frente a la neumonía se evaluó en el COMPAS. La duración media del seguimiento a partir de la segunda semana tras la 3ª dosis en la cohorte PP fue de 23 meses (rango de 0 a 34 meses) para el análisis intermedio (AI) y de 30 meses (rango de 0 a 44 meses) para el análisis al final del estudio. Al finalizar el periodo de seguimiento en la cohorte PP para el AI o para el análisis al final del estudio, la edad media fue de 29 meses (rango de 4 a 41 meses) y de 36 meses (rango de 4 a 50 meses), respectivamente. La proporción de sujetos que recibieron la dosis de recuerdo en la cohorte PP fue del 92,3% en ambos análisis. La eficacia de Synflorix frente al primer episodio de probable neumonía bacteriana adquirida en la comunidad (NAC) acaecida a partir de la segunda semana siguiente a la administración de la 3ª dosis fue demostrada en la cohorte PP (valor  $P \leq 0,002$ ) en el análisis intermedio (dirigido por eventos; objetivo primario). La probable NAC bacteriana (NAC-B) se define como NAC confirmada radiológicamente con consolidación alveolar/derrame pleural en la radiografía de tórax o con infiltrados no alveolares pero con proteína C reactiva (PCR)  $\geq 40$  mg/L. Se presenta a continuación (tabla 2) la eficacia vacunal frente a la NAC-B observada en el análisis intermedio.

**Tabla 2: Número y porcentaje de sujetos con un primer episodio de NAC-B sucedido a partir de la segunda semana siguiente a la administración de la 3ª dosis de Synflorix o de la vacuna control y eficacia vacunal (cohorte PP).**

Synflorix N=10.295		Vacuna control N=10.201		Eficacia vacunal
n	% (n/N)	n	% (n/N)	
240	2,3%	304	3,0%	22,0% (IC 95%: 7,7; 34,2)

N número de sujetos por grupo n/% número/porcentaje de sujetos que notificaron un primer episodio de NAC-B en cualquier momento a partir de la segunda semana siguiente a la administración de la 3ª dosis IC Intervalo de Confianza. En el análisis intermedio (cohorte PP), la eficacia de la vacuna fue del 25,7% (IC 95%: 8,4; 39,6) frente al primer episodio de NAC con consolidación alveolar o derrame pleural (NAC-C, definición de la OMS) y del 6,7% (IC 95%: 0,7; 12,3) frente al primer episodio de NAC sospechada clínicamente y remitida a radiología. En el análisis al final del estudio (cohorte PP), la eficacia vacunal fue del 18,2% (IC 95%: 4,1; 30,3) frente a la NAC-B (primer episodio), del 22,4% (IC 95%: 5,7; 36,1) frente a la NAC-C y del 7,3% (IC 95%: 1,6; 12,6) frente a la NAC sospechada clínicamente y remitida a radiología. La eficacia fue del 100% (IC 95%: 41,9; 100) frente a la neumonía neumocócica bacteriémica o empiema debido a los serotipos vacunales. La protección frente a la NAC-B fue del 13,6% (IC 95%: -11,3; 33,0) antes de la dosis de recuerdo, y del 21,7% (IC 95%: 3,4; 36,5) en el momento o después de la dosis de recuerdo. Para NAC-C, la protección fue del 15,1% (IC 95%: -15,5; 37,6) antes de la dosis de recuerdo y del 26,3% (IC 95%: 4,4; 43,2) en el momento o después de la dosis de recuerdo. La reducción de casos para la NAC-B y NAC-C fue mayor en niños < 36 meses de edad (eficacia vacunal del 20,6% (IC 95%: 6,5; 32,6) y del 24,2% (IC 95%: 7,4; 38,0) respectivamente). Los resultados de eficacia vacunal en niños > 36 meses de edad sugieren una disminución de la protección. En la actualidad no se ha establecido la duración de la protección frente a la NAC-B y la NAC-C en los niños mayores de 36 meses de edad. Los resultados del estudio COMPAS, realizado en América Latina, deben interpretarse con cautela debido a las posibles diferencias en la epidemiología de la neumonía en las diferentes regiones geográficas. En el estudio FinIP, la efectividad de la vacuna en la reducción de los casos de neumonía diagnosticada en el ámbito hospitalario (identificados en base a los códigos ICD 10 para la neumonía) fue del 26,7% (IC 95%: 4,9; 43,5) con la pauta infantil de 3+1 y del 29,3% (IC 95%: 7,5; 46,3) con la pauta infantil de 2+1. Para la vacunación de rescate (catch-up), la efectividad de la vacuna fue del 33,2% (IC 95%: 3,0; 53,4) en la cohorte de 7-11 meses y del 22,4% (IC 95%: -8,7; 44,8) en la cohorte de 12-18 meses.

**2.3. Otitis Media Aguda (OMA)** Se llevaron a cabo dos estudios de eficacia, COMPAS y POET (Ensayo clínico de eficacia frente a la Otitis Media Neumocócica), con vacunas neumocócicas conjugadas que contienen proteína D: Synflorix y una vacuna conjugada 11-valente en investigación (que además contenía el serotipo 3), respectivamente. En el COMPAS, se incluyeron 7.214 sujetos (Cohorte Total Vacunada (CTV)) para el análisis de eficacia para la OMA, de los cuales 5.989 sujetos formaban parte de la cohorte PP (Tabla 3).

**Tabla 3: Eficacia vacunal frente a la OMA<sup>(1)</sup> en el COMPAS**

Tipo o causa de OMA	Eficacia Vacunal (IC 95%)
	pp <sup>(2)</sup>
OMA Clínica	16,1% (-1,1; 30,4) <sup>(3)</sup>
Cualquier serotipo neumocócico	56,1% (13,4; 77,8)
10 serotipos vacunales neumocócicos	67,1% (17,0; 86,9)
<i>Haemophilus influenzae</i> no tipable (NTHi)	15,0% <sup>(4)</sup> (-83,8; 60,7)

CI Intervalo de Confianza (1) Primer episodio (2) Periodo de seguimiento hasta un máximo de 40 meses a partir de las 2 semanas tras la administración de la tercera dosis de primovacuna. (3) No estadísticamente significativo en base a criterios predefinidos (p=0,032 unilateral). Sin embargo, en la CTV, la eficacia de la vacuna frente al primer episodio clínico de OMA fue del 19% (IC 95%: 4,4; 31,4). (4) No estadísticamente significativo. En otro amplio ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego (POET), llevado a cabo en la República Checa y en Eslovaquia, 4.907 lactantes (cohorte PP) recibieron la vacuna 11-valente en investigación (11-Pn-PD) que contenía los 10 serotipos de Synflorix (junto con el serotipo 3 para el que no se demostró eficacia) o una vacuna control (vacuna antihepatitis A) de acuerdo con una pauta de vacunación a los 3, 4, 5 y 12-15 meses. La eficacia de la vacuna 11 Pn-PD frente a la aparición de un primer episodio de OMA relacionado con serotipos vacunales fue del 52,6% (IC 95%: 35,0; 65,5). Se demostró eficacia tipoespecífica frente al primer episodio de OMA para los serotipos 6B (86,5%, IC 95%: 54,9; 96,0), 14 (94,8%, IC 95%: 61,0; 99,3), 19F (43,3%, IC 95%: 6,3; 65,4) y 23F (70,8%, IC 95%: 20,8; 89,2). Para el resto de los serotipos vacunales, el número de casos de OMA fue demasiado limitado como para permitir sacar conclusión alguna sobre la eficacia. La eficacia frente a cualquier episodio de OMA debido a cualquier serotipo neumocócico fue del 51,5% (IC 95%: 36,8; 62,9). La eficacia vacunal frente al primer episodio de OMA por NTHi fue del 31,1% [(IC 95%: -3,7; 54,2 no significativo)]. La eficacia frente a cualquier episodio de OMA por NTHi fue del 35,3% (IC 95%: 1,8; 57,4). La eficacia estimada de la vacuna frente a cualquier episodio clínico de otitis media independientemente de la etiología fue del 33,6% (IC 95%: 20,8-44,3). Basándose en la inmunogenicidad puente entre Synflorix y la formulación 11-valente empleada en el estudio POET por lo que a la respuesta funcional (OPA) se refiere, se espera que Synflorix proporcione una eficacia protectora similar frente a OMA neumocócica. No se observó un aumento en la incidencia de OMA debida a otros patógenos bacterianos o a otros serotipos no contenidos en la vacuna/serotipos no relacionados con la vacuna, ni en el estudio COMPAS (basado en los pocos casos notificados) ni en el POET. La efectividad frente a la OMA notificada por los padres y diagnosticada por el médico fue evaluada en el estudio insertado dentro del ensayo clínico FinIP. La efectividad vacunal fue del 6,1% (IC 95%: -2,7; 14,1) con la pauta 3+1 y del 7,4% (IC 95% -2,8; 16,6) con la pauta 2+1 para esta variable en la cohorte vacunada infantil.

**2.4. Impacto en el estado de portador nasofaríngeo** El efecto de Synflorix en el estado de portador nasofaríngeo fue estudiado en 2 ensayos clínicos, doble ciego, aleatorizados que utilizaron un control inactivo: el estudio insertado de FinIP en Finlandia (5.023 sujetos) y el COMPAS (1.700 sujetos). Tanto en el estudio COMPAS como en el estudio insertado finlandés, Synflorix redujo los serotipos vacunales en los portadores nasofaríngeos, con un aparente incremento de serotipos no vacunales (excluyendo los relacionados con la vacuna) tras el recuerdo. Los resultados no fueron estadísticamente significativos en todos los análisis en el COMPAS. Sin embargo,

en conjunto, hubo una tendencia a la disminución del número de portadores de neumococos en total. En ambos estudios se produjo una reducción significativa de los serotipos individuales 6B y 19F. En el estudio insertado finlandés, también se observó una reducción significativa de los serotipos individuales 14, 23F y, con la pauta de primovacuna de 3 dosis, del serotipo 19A de reacción cruzada.

**3. Efectividad en la vigilancia post-comercialización** En Brasil, Synflorix se introdujo en el programa de vacunación nacional (PVN) usando una pauta de 3+1 en lactantes (2, 4, 6 meses de edad y una dosis de recuerdo a los 12 meses) con una campaña de inmunización de rescate (catch-up) en niños hasta los 2 años de edad. De acuerdo a casi 3 años de vigilancia tras la introducción de Synflorix, un estudio pareado de casos y controles evidenció una disminución significativa de ENI confirmada por cultivo o PCR debida a cualquier serotipo vacunal, y ENI debida a los serotipos individuales 6B, 14 y 19A.

**Tabla 4: Resumen de la efectividad de Synflorix frente a ENI en Brasil**

Tipos de ENI <sup>(1)</sup>	Efectividad ajustada <sup>(2)</sup> % (IC 95%)
ENI debido a cualquier serotipo vacunal <sup>(3)</sup>	83,8% (65,9; 92,3)
- Neumonía invasiva o bacteriemia	81,3% (46,9; 93,4)
- Meningitis	87,7% (61,4; 96,1)
ENI debido a serotipos individuales <sup>(4)</sup>	82,8% (23,8; 96,1)
- 6B	87,7% (60,8; 96,1)
- 14	82,2% (10,7; 96,4)
- 19A	

(1) ENI confirmada por cultivo o PCR (2) La efectividad ajustada representa el porcentaje de reducción de ENI en el grupo de vacunados con Synflorix comparado con el grupo de no vacunados, controlando los factores de confusión. (3) Los casos confirmados por cultivo o PCR para los serotipos 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F contribuyeron al análisis. (4) Serotipos individuales para los cuales la significación estadística se alcanzó en el análisis de efectividad controlando los factores de confusión (no se realizó ningún ajuste para la multiplicidad).

En Finlandia, Synflorix se introdujo en el PVN con una pauta de 2+1 en lactantes (3, 5 meses de edad y una dosis de recuerdo a los 12 meses) sin campaña de inmunización de rescate (catch-up). La comparación entre antes y después del PVN sugiere una disminución significativa en la incidencia de ENI confirmada por cualquier cultivo, ENI debida a cualquier serotipo vacunal y ENI debida al serotipo 19A.

**Tabla 5: Tasas de ENI y las correspondientes reducciones de las tasas en Finlandia**

ENI	Incidencia por 100.000 personas - año		Reducción relativa de la tasa <sup>(1)</sup> % (IC 95%)
	Antes del PVN	Después del PVN	
Confirmada por cualquier cultivo	62,9	12,9	80% (72; 85)
Cualquier serotipo vacunal <sup>(2)</sup>	49,1	4,2	92% (86; 95)
Serotipo 19A	5,5	2,1	62% (20; 85)



(1) La reducción relativa de la tasa indica cuanto se redujo la incidencia de ENI en niños ≤5 años de edad en la cohorte de Synflorix (monitorizada durante 3 años después de la introducción en el PVN) en comparación con las cohortes históricas de no vacunados pareados por edad y temporada (cada una seguida durante periodos de 3 años antes de la introducción de Synflorix en el PVN). (2) Los casos confirmados por cultivo para los serotipos 1, 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F contribuyeron al análisis. En Quebec, Canadá, Synflorix se introdujo en el programa de vacunación infantil (2 dosis de primovacuna en lactantes menores de 6 meses de edad y una dosis de recuerdo a los 12 meses) después de 4, 5 años de uso de Prevenar 7-valente. Basado en 1,5 años de vigilancia tras la introducción de Synflorix, con una cobertura mayor del 90% en el grupo de edad elegido para recibir la vacuna, se observó una disminución en la incidencia de ENI debido a los serotipos vacunales (en gran parte debido a los cambios en la enfermedad por serotipo 7F) sin aumento concomitante en la incidencia de ENI por los serotipos no vacunales. En general, la incidencia de ENI fue de 35/100.000 personas-año en las cohortes expuestas a Synflorix, y de 64/100.000 personas-año en las expuestas a Prevenar 7-valente, lo que representa una diferencia estadísticamente significativa (p=0,03). No se puede inferir una causa-efecto directo de estudios observacionales de este tipo.

#### 4. Datos de inmunogenicidad 4.1. No inferioridad inmunológica frente a Prevenar 7-valente

La evaluación de la eficacia potencial frente a ENI antes de la autorización se basó en la comparación de las respuestas inmunes frente a los siete serotipos comunes entre Synflorix y otra vacuna antineumocócica conjugada para la que previamente se evaluó la eficacia (es decir, Prevenar 7-valente), tal y como recomienda la OMS. También se midieron las respuestas inmunes frente a los tres serotipos adicionales de Synflorix. En un ensayo clínico comparativo directo con Prevenar 7-valente, se demostró la no inferioridad de la respuesta inmune de Synflorix medida por ELISA para todos los serotipos, excepto para el 6B y 23F (límite superior del IC del 96,5% de la diferencia entre grupos >10%) (Tabla 6). Para los serotipos 6B y 23F, respectivamente un 65,9% y un 81,4% de los niños vacunados a los 2, 3 y 4 meses, alcanzaron el umbral de anticuerpos (es decir, 0,20 mg/ml) un mes después de la tercera dosis de Synflorix, frente a un 79,0% y un 94,1% respectivamente, después tres dosis de Prevenar 7-valente. La relevancia clínica de estas diferencias no está clara, debido a que se observó que Synflorix es eficaz frente a ENI causada por el serotipo 6B en un estudio clínico doble ciego, aleatorizado por grupos (ver Tabla 1). El porcentaje de vacunados que alcanzaron el umbral para los tres serotipos adicionales de Synflorix (1, 5 y 7F) fue 97,3%, 99% y 99,5%, respectivamente, siendo la respuesta al menos tan buena como la respuesta conjunta de Prevenar 7-valente frente a los 7 serotipos comunes (95,8%).

**Tabla 6: Análisis comparativo entre Prevenar 7-valente y Synflorix del porcentaje de sujetos con concentraciones de anticuerpos > 0,20 µg/ml un mes después de la dosis 3**

Anticuerpo	SYNFLORIX		Prevenar 7-valente		Diferencia en % ≥ 0,20mg/ml (Prevenar 7-valente menos SYNFLORIX)		
	N	%	N	%	%	IC 96,5%	
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

Las medias geométricas de las concentraciones de anticuerpos (GMCs) después de la vacunación primaria con Synflorix frente a los siete serotipos comunes fueron más bajas que las inducidas con Prevenar 7-valente. Las GMCs antes de la vacunación de recuerdo (8 a 12 meses después de la última dosis de la serie de primovacuna) fueron, en general, similares para las dos vacunas. Después de la dosis de recuerdo, las GMCs obtenidas con Synflorix fueron menores para la mayoría de los serotipos comunes con Prevenar 7-valente. En el mismo estudio, Synflorix demostró inducir anticuerpos funcionales para todos los serotipos de la vacuna. Para cada uno de los siete serotipos comunes, entre el 87,7% y el 100% de los vacunados con Synflorix y entre el 92,1% y el 100% de los vacunados con Prevenar 7-valente alcanzaron un título OPA ≥8 un mes después de la tercera dosis. La diferencia entre ambas vacunas en términos de porcentaje de sujetos con el título OPA ≥8 fue <5% para todos los serotipos comunes, incluyendo 6B y 23F. La media geométrica de los títulos (GMTs) de anticuerpos OPA inducidos con Synflorix fueron más bajos que los inducidos con Prevenar 7-valente para los siete serotipos comunes, excepto para el serotipo 19F. Para los serotipos 1, 5 y 7F, los porcentajes de vacunados con Synflorix que alcanzaron un título OPA ≥8 fueron respectivamente 65,7%, 90,9% y 99,6% después del ciclo vacunación primaria y 91,0%, 96,3% y 100% después de la dosis de recuerdo. La respuesta OPA para los serotipos 1 y 5 fue más baja en magnitud que la respuesta para cada uno de los otros serotipos. Se desconocen las implicaciones sobre la eficacia protectora de estos hallazgos. La respuesta frente al serotipo 7F fue de la misma magnitud que las respuestas para los siete serotipos comunes entre las dos vacunas. También se ha demostrado que Synflorix induce una respuesta inmune frente al serotipo 19A de reacción cruzada con un 48,8% (IC 95%: 42,9; 54,7) de los vacunados alcanzando un título de OPA ≥ 8 un mes después de la dosis de recuerdo. La administración de una cuarta dosis (dosis de recuerdo) en el segundo año de vida indujo una respuesta anamnésica de anticuerpos, medida por ELISA y OPA, para los serotipos vacunales y el serotipo 19A de reacción cruzada, demostrando la inducción de memoria inmunológica después de la tercera dosis de la serie de primovacuna.

#### 4.2. Datos adicionales de inmunogenicidad

##### Lactantes de seis semanas a seis meses de edad

##### Pauta de primovacuna de tres dosis.

Un total de ocho estudios, llevados a cabo en Europa, en Chile y en Filipinas, han evaluado la inmunogenicidad de Synflorix después de una serie primaria de 3 dosis (N=3.089) de acuerdo con diferentes pautas de vacunación (6-10-14 semanas, 2-3-4, 3-4-5 ó 2-4-6 meses de edad). Una cuarta dosis (de recuerdo) se administró en seis estudios clínicos a 1.976 sujetos. En general, las respuestas a la vacuna observadas fueron comparables en los diferentes esquemas posológicos, aunque se observó una respuesta inmune ligeramente superior con la pauta 2-4-6 meses.

##### Pauta de primovacuna de dos dosis.

La inmunogenicidad de Synflorix tras la administración de una pauta de primovacuna de 2 dosis o 3 dosis en sujetos menores de 6 meses de edad fue evaluada en un ensayo clínico. A pesar de que no hubo una diferencia significativa entre los dos grupos en el porcentaje de sujetos con concentración de anticuerpos ≥ 0,20 mg/ml (ELISA), el porcentaje de sujetos para los serotipos 6B y 23F fue menor que para el resto de serotipos vacunales (Tabla 7 y Tabla 8).

El porcentaje de sujetos con títulos OPA  $\geq 8$  en sujetos primovacunados con dos dosis, en comparación con los sujetos primovacunados con tres dosis, fue menor para los serotipos 6B, 18C y 23F (74,4%, 82,8%, 86,3% respectivamente para la pauta de dos dosis y 88,9%, 96,2%, 97,7% respectivamente para la pauta de tres dosis). Globalmente, la persistencia de la respuesta inmune antes de la dosis de recuerdo a los 11 meses de edad fue menor en los sujetos primovacunados con dos dosis. En ambas pautas, se observó una respuesta a la dosis de recuerdo indicativa de sensibilización inmunológica para cada serotipo vacunal (Tabla 7 y Tabla 8). Tras la dosis de recuerdo, el porcentaje de sujetos con títulos OPA  $\geq 8$  fue más bajo en la pauta de 2 dosis para los serotipos 5 (87,2% frente a un 97,5% para los sujetos primovacunados con tres dosis) y 6B (81,1% frente a un 90,3%). Las demás respuestas fueron comparables.

**Tabla 7: Porcentaje de sujetos primovacunados con dos dosis con concentraciones de anticuerpos  $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$  un mes después de la pauta de primovacunación y un mes después de la dosis de recuerdo.**

Anticuerpos	$\geq 0,2\text{mg/mL}$ (ELISA)					
	Post pauta de primovacunación			Post vacunación de recuerdo		
	%	IC 95%		%	IC 95%	
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

**Tabla 8: Porcentaje de sujetos primovacunados con tres dosis con concentraciones de anticuerpos  $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$  un mes después de la pauta de primovacunación y un mes después de la dosis de recuerdo.**

Anticuerpos	$\geq 0,2\text{mg/mL}$ (ELISA)					
	Post pauta de primovacunación			Post vacunación de recuerdo		
	%	IC 95%		%	IC 95%	
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

Para el serotipo 19A de reacción cruzada, se observaron GMCs de anticuerpos ELISA similares tras la primovacunación y tras el recuerdo para la pauta de 2 dosis (0,14  $\mu\text{g/ml}$  (IC 95%: 0,12; 0,17) y 0,73  $\mu\text{g/ml}$  (IC 95%: 0,58; 0,92)) y la pauta de 3 dosis (0,19  $\mu\text{g/ml}$  (IC 95%: 0,16; 0,24) y 0,87  $\mu\text{g/ml}$  (IC 95%: 0,69; 1,1)). Se observó que el porcentaje de sujetos con títulos OPA  $\geq 8$  y GMTs tras la primovacunación y tras el recuerdo fue menor en la pauta de 2 dosis que en la pauta de 3 dosis. En ambas pautas, se observó un refuerzo de la respuesta indicativo de primado inmunológico. Se desconocen las consecuencias clínicas de la inferioridad de las respuestas inmunes posteriores a la primovacunación y a la vacunación de recuerdo al administrar la pauta de primovacunación de dos dosis.

#### Memoria inmune.

En el seguimiento del estudio que evalúa las pautas de primovacunación de 2 dosis y 3 dosis, la persistencia de anticuerpos a los 36 a 46 meses de edad se demostró en sujetos que habían recibido una pauta de primovacunación de dos dosis seguida de una dosis de recuerdo, con al menos un 83,7% de los sujetos que continuaron siendo seropositivos para los serotipos vacunales y el serotipo 19A de reacción cruzada. En sujetos que habían recibido una pauta de primovacunación de tres dosis seguida de una dosis de recuerdo, al menos un 96,5% de los sujetos continuaron siendo seropositivos para los serotipos vacunales y el 86,4% para el serotipo 19A. Tras una única dosis de Synflorix, administrada durante el cuarto año de vida, como una dosis de exposición, el aumento de las GMCs de anticuerpos ELISA y de las GMTs de OPA experimentado tras la vacunación, en comparación con antes de la vacunación, en los sujetos primovacunados con dos dosis fue similar al de los sujetos primovacunados con tres dosis. Estos resultados indican la existencia de memoria inmunológica en los sujetos primovacunados para todos los serotipos vacunales y para el serotipo 19A de reacción cruzada.

#### Lactantes y niños $\geq 7$ meses de edad no vacunados.

Las respuestas inmunes inducidas por Synflorix en niños mayores no vacunados anteriormente se evaluaron en tres ensayos clínicos. El primer ensayo clínico evaluó las respuestas inmunes para los serotipos vacunales y para el serotipo 19A de reacción cruzada en niños de 7-11 meses, de 12-23 meses y de 2 a 5 años: -Niños de 7-11 meses de edad que recibieron 2 dosis de vacunación primaria seguidas de una dosis de recuerdo durante el segundo año de vida. Las respuestas inmunes después de la dosis de recuerdo en este grupo de edad fueron, en general, similares a las observadas después de la dosis de recuerdo en niños que habían sido vacunados con 3 dosis antes de los 6 meses de edad. -En niños de 12-23 meses de edad las respuestas inmunes obtenidas después de dos dosis fueron comparables a las respuestas después de tres dosis en lactantes menores de 6 meses de edad, excepto para los serotipos vacunales 18C y 19F así como también para el serotipo 19A, para los que las respuestas fueron mayores en los niños de 12-23 meses. -En niños de 2 a 5 años de edad, que recibieron 1 dosis, las GMCs de anticuerpos ELISA fueron similares para 6 serotipos vacunales así como también para el serotipo 19A a las alcanzadas después de una pauta de vacunación de 3 dosis en lactantes menores de 6 meses de edad, mientras que éstas fueron menores para 4 serotipos vacunales (serotipos 1, 5, 14 y 23F). Las GMTs de OPA fueron similares o mayores tras una única dosis que con una pauta primaria de 3 dosis en lactantes menores de 6 meses de edad, excepto para el serotipo 5. En el segundo ensayo clínico, la administración de una única dosis cuatro meses después de dos dosis de rescate (catch-up) a los 12-20 meses de edad provocó un aumento marcado de las GMCs de anticuerpos ELISA y de las GMTs de OPA.

(cuando se comparan las respuestas antes y después de la última dosis), lo que indica que dos dosis de rescate (catch-up) proporcionan una inmunización primaria adecuada. El tercer ensayo clínico mostró que la administración de 2 dosis con un intervalo de 2 meses empezando a los 36-46 meses, producía mayores GMCs de anticuerpos ELISA y GMTs de OPA para cada serotipo vacunal y para el serotipo 19A de reacción cruzada que las observadas un mes después de una pauta primaria de vacunación de 3 dosis. La proporción de sujetos con una concentración de anticuerpos ELISA  $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$  o un título OPA  $\geq 8$  para cada serotipo vacunal fue comparable o mayor en el grupo catch-up que en los lactantes primovacunados con 3 dosis. No se ha investigado la persistencia a largo plazo de anticuerpos después de la administración de una serie de primovacunación en lactantes y una dosis de recuerdo o después de la primovacunación con dos dosis en niños más mayores. En un ensayo clínico, se ha demostrado que Synflorix se puede administrar de forma segura como dosis de recuerdo en el segundo año de vida a niños que hayan recibido 3 dosis de primovacunación con Prevenar 7-valente. Este ensayo ha demostrado que las respuestas inmunes frente a los 7 serotipos comunes eran comparables a aquellas obtenidas con la dosis de recuerdo de Prevenar 7-valente. Sin embargo, los niños que hayan recibido Prevenar 7-valente durante la primovacunación no quedarán inmunizados frente a los serotipos adicionales contenidos en Synflorix (1, 5, 7F). Por lo tanto, no se puede predecir el grado y la duración de la protección frente a la enfermedad neumocócica invasora y otitis media debida a estos tres serotipos en niños de este grupo de edad después de una dosis única de Synflorix.

#### 4.3. Datos de inmunogenicidad en lactantes prematuros.

Se evaluó la inmunogenicidad de Synflorix en lactantes muy prematuros (periodo gestacional entre 27 y 30 semanas) (N=42), lactantes prematuros (periodo gestacional entre 31 y 36 semanas) (N=82) y recién nacidos a término (periodo gestacional > 36 semanas) (N=132) tras una pauta de primovacunación de tres dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad. Se evaluó la inmunogenicidad tras una cuarta dosis (dosis de recuerdo) administrada entre los 15 y 18 meses de edad en 44 lactantes muy prematuros, 69 lactantes prematuros y 127 recién nacidos a término. Un mes después de la primovacunación (es decir, después de la tercera dosis), para cada serotipo vacunal al menos el 92,7% de los sujetos alcanzó concentraciones de anticuerpos  $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$  (ELISA) y al menos el 81,7% alcanzó títulos OPA  $\geq 8$  excepto para el serotipo 1 (al menos el 58,8% de los sujetos alcanzó títulos OPA  $\geq 8$ ). Se observaron GMCs de anticuerpos y GMTs de OPA similares en todos los lactantes, excepto GMCs de anticuerpos inferiores para los serotipos 4, 5, 9V y para el serotipo 19A de reacción cruzada en lactantes muy prematuros y para el serotipo 9V en lactantes prematuros y una GMT de OPA inferior para el serotipo 5 en lactantes muy prematuros. Se desconoce la relevancia clínica de estas diferencias. Un mes después de la administración de la dosis de recuerdo se observaron aumentos de las GMCs de anticuerpos ELISA y de las GMTs de OPA para cada serotipo vacunal y para el serotipo 19A de reacción cruzada, lo que indica la existencia de memoria inmunológica. Se observaron GMCs de anticuerpos y GMTs de OPA similares en todos los lactantes, excepto una GMT de OPA inferior para el serotipo 5 en lactantes muy prematuros. Globalmente, para cada serotipo vacunal al menos el 97,6% de los sujetos alcanzaron concentraciones de anticuerpos  $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$  (ELISA) y al menos el 91,9% alcanzaron títulos OPA  $\geq 8$ . La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los estudios con Synflorix en uno o más subgrupos de población pediátrica sobre enfermedades causadas por *Streptococcus pneumoniae* y sobre otitis media aguda causada por *Haemophilus influenzae* (ver sección 4.2 para información acerca del uso pediátrico).

**5.2 Propiedades farmacocinéticas.** No se requiere evaluación de las propiedades farmacocinéticas para las vacunas.

**5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Estudios realizados con una formulación 11-valente representativa de Synflorix revelaron que no existía riesgo especial para los humanos, basándose en estudios convencionales de farmacología de seguridad y estudios de toxicidad a dosis única y dosis repetidas.

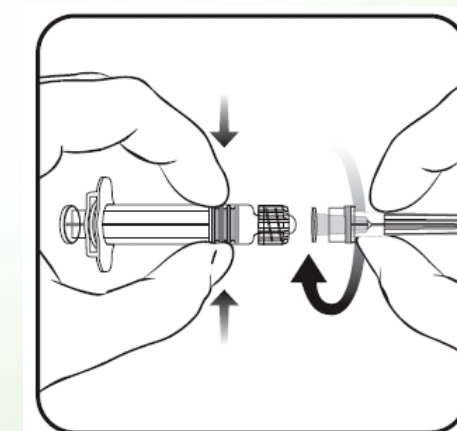
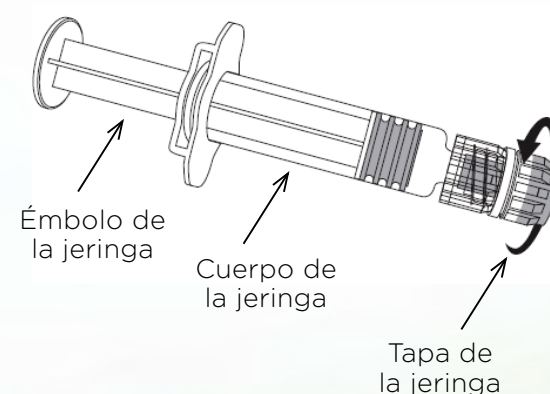
**6. DATOS FARMACÉUTICOS 6.1 Lista de excipientes.** Cloruro de sodio. Agua para preparaciones inyectables. Para el adsorbente, ver sección 2.

**6.2 Incompatibilidades** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

**6.3 Periodo de validez** Jeringa precargada 4 años Vial 3 años Vial multidosis 3 años. Se recomienda usar inmediatamente después de la primera apertura del vial multidosis. Si no se usa inmediatamente, la vacuna se debe conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Si no se usa en las 6 horas siguientes debe desecharse. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. Vial multidosis. Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Jeringa precargada. 0,5 ml de suspensión inyectable en jeringa precargada (de vidrio tipo I) con tapón (goma butilo) con o sin agujas. Envases de 1, 10 ó 50. Vial 0,5 ml de suspensión inyectable en un vial (de vidrio tipo I) con tapón (goma butilo). Envases de 1, 10 ó 100. Vial multidosis. 1 ml de suspensión inyectable en vial (de vidrio tipo I) de 2 dosis con tapón (goma butilo). Envase de 100. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones** Jeringa precargada. Durante el almacenamiento de la jeringa precargada puede observarse un depósito fino de color blanco con un sobrenadante claro transparente. Esto no constituye un signo de deterioro. Antes de la administración, se debe inspeccionar visualmente el contenido de la jeringa precargada tanto antes como después de agitar para observar si existe alguna sustancia extraña y/o variación de aspecto físico. En caso de que se observe alguna de estas circunstancias, desechar la vacuna. Se debe dejar que la vacuna alcance la temperatura ambiente antes de su uso. La vacuna debe agitarse bien antes de su uso.

**6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones** Jeringa precargada. Durante el almacenamiento de la jeringa precargada puede observarse un depósito fino de color blanco con un sobrenadante claro transparente. Esto no constituye un signo de deterioro. Antes de la administración, se debe inspeccionar visualmente el contenido de la jeringa precargada tanto antes como después de agitar para observar si existe alguna sustancia extraña y/o variación de aspecto físico. En caso de que se observe alguna de estas circunstancias, desechar la vacuna. Se debe dejar que la vacuna alcance la temperatura ambiente antes de su uso. La vacuna debe agitarse bien antes de su uso.

Instrucciones para la administración de la vacuna. (1) Desenrosque la tapa de la jeringa girándola en sentido contrario a las agujas del reloj sujetando el cuerpo de la jeringa con la otra mano (evite sostener el émbolo de la jeringa). (2) Inserte la aguja en la jeringa y a continuación, gírela en el sentido de las agujas del reloj hasta que se bloquee. (3) Retire el protector de la aguja; en algunas ocasiones puede resultar un poco difícil.



Vial. Durante el almacenamiento del vial puede observarse un depósito fino de color blanco con un sobrenadante claro transparente. Esto no constituye un signo de deterioro. Antes de la administración, se debe inspeccionar visualmente el contenido del vial tanto antes como después de agitar para observar si existe alguna sustancia extraña y/o variación de aspecto físico. En caso de que se observe alguna de estas circunstancias, desechar la vacuna. Se debe dejar que la vacuna alcance la temperatura ambiente antes de su uso. La vacuna debe agitarse bien antes de su uso. Vial multidosis. Durante el almacenamiento del vial puede observarse un depósito fino de color blanco con un sobrenadante claro transparente. Esto no constituye un signo de deterioro. Antes de la administración, se debe inspeccionar visualmente el contenido del vial tanto antes como después de agitar para observar si existe alguna sustancia extraña y/o variación de aspecto físico. En caso de que se observe alguna de estas circunstancias, desechar la vacuna. Se debe dejar que la vacuna alcance la temperatura ambiente antes de su uso. La vacuna debe agitarse bien antes de su uso. Cuando se emplea un vial multidosis, cada dosis de 0,5 ml debe extraerse utilizando una aguja y una jeringa estériles; se deben tomar precauciones para evitar la contaminación de los componentes. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.

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

## 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Jeringa precargada:

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.

Vial:

EU/1/09/508/006  
EU/1/09/508/007  
EU/1/09/508/008.

Vial multidosis:

EU/1/09/508/009.

## 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 30/marzo/2009.  
Fecha de la última renovación: 21/febrero/2014.

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/12/2015. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

## 11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

Con receta ordinaria, cupón precinto diferenciado con Visado de Inspección. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud.

Synflorix 1 jeringa precargada + 1 aguja: P.V.P. 58,33 € P.V.P. I.V.A 60,66 €



[www.centrodeinformacion-gsk.com](http://www.centrodeinformacion-gsk.com)

**902 202 700**

[es-ci@gsk.com](mailto:es-ci@gsk.com)



Pueden notificarse las sospechas de reacciones adversas a la

**Unidad de Farmacovigilancia de GSK**

telf.: **918070301** fax: **918075940** e-mail: [unidad.farmacovigilancia@gsk.com](mailto:unidad.farmacovigilancia@gsk.com)