

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**Synflorix[®]***Vacuna conjugada y adsorbida de polisacáridos neumocócicos y proteína D de Haemophilus influenzae No Tipificable (HiNT), Suspensión Inyectable.***COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Una dosis (0.5 mL) contiene 1 microgramo de polisacárido de los serotipos 1^{1,2}, 5^{1,2}, 6B^{1,2}, 7F^{1,2}, 9V^{1,2}, 14^{1,2} y 23F^{1,2}, y 3 microgramos de los serotipos 4^{1,2}, 18C^{1,3} y 19F^{1,4}.

¹ adsorbido en fosfato de aluminio	0.5 miligramos Al ³⁺
² conjugado a proteína D, proteína transportadora (derivada de <i>Haemophilus influenzae</i> No Tipificable)	~13 microgramos
³ conjugado a toxoide tetánico, proteína transportadora	~8 microgramos
⁴ conjugado a toxoide diftérico, proteína transportadora	~5 microgramos

FORMA FARMACÉUTICA

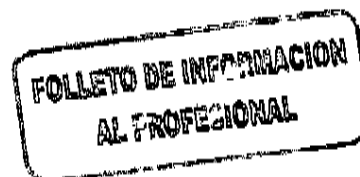
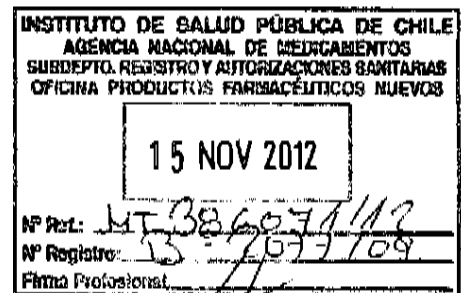
Suspensión para inyección.

DATOS CLÍNICOS**Indicaciones terapéuticas**

Inmunización activa de lactantes y niños a partir de 6 semanas hasta 2 años de edad contra la enfermedad causada por los serotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F de *Streptococcus pneumoniae* (incluyendo sepsis, meningitis, neumonía, bacteremia y otitis media aguda) y contra la otitis media aguda causada por *Haemophilus influenzae* No Tipificable.

Posología y método de administración**Posología****Lactantes a partir de 6 semanas hasta 6 meses de edad:*****Serie primaria de tres dosis***

La serie de inmunización recomendada para garantizar una protección óptima consiste en cuatro dosis, cada una de 0,5 mL. La serie infantil primaria consiste en tres dosis con la primera dosis administrada normalmente a los 2 meses de edad y con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. La primera dosis podrá administrarse desde las seis semanas de edad. Se



recomienda una dosis de refuerzo al menos 6 meses tras la última dosis primaria (*véase la sección Farmacodinamia*)

Serie primaria de dos dosis

De manera alternativa, cuando *Synflorix*[®] se administre como parte de un programa de inmunización infantil de rutina, podrá administrarse una serie que consiste en tres dosis, cada una de 0,5 ml. La primera dosis podrá administrarse desde los 2 meses de edad, con una segunda dosis 2 meses después. Se recomienda una dosis de refuerzo al menos 6 meses tras la última dosis primaria (*véase la sección Farmacodinamia*).

Lactantes prematuros nacidos entre ~~después de~~ las 27 y 36 semanas de gestación

La serie de inmunización recomendada consiste en cuatro dosis de 0,5 ml cada una. La serie primaria consiste en tres dosis; la primera dosis se administra ~~generalmente~~ a los 2 meses de edad, y las dosis sucesivas se administran a intervalos de al menos 1 mes. Se recomienda una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis primaria (*ver la sección Farmacodinamia*).

Lactantes y niños mayores no vacunados previamente:

- **Lactantes de edad entre 7 y 11 meses:** El esquema de vacunación consiste en dos dosis de 0,5 mL con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. Se recomienda una tercera dosis de refuerzo al menos 2 meses después de la última dosis del esquema primario. ~~durante el segundo año de vida (entre los 12 y 24 meses).~~
- **Niños de edad entre 12 y 23 meses:** El esquema de vacunación consiste en dos dosis de 0,5 mL con un intervalo de al menos 2 meses entre las dosis. No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo después de este esquema de inmunización.

Población pediátrica:

~~No se han establecido la seguridad y eficacia de *Synflorix*[®] en niños a partir de 24 meses.~~

Deberán observarse las recomendaciones oficiales al inmunizar con *Synflorix*[®]

Se recomienda que los sujetos que reciban una primera dosis de *Synflorix*[®] terminen el esquema de vacunación completo con *Synflorix*[®].

Método de administración

La vacuna deberá administrarse por inyección intramuscular. Los sitios de administración preferidos son la cara anterolateral del muslo en los lactantes o el músculo deltoides de la parte superior del brazo en los niños.

Contraindicaciones

Synflorix[®] no deberá administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la vacuna (*véanse las secciones Composición cualitativa y cuantitativa* y *“Lista de excipientes”*)

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Es una buena práctica clínica que la vacunación sea precedida por una revisión del historial médico (especialmente en lo que se refiere a vacunaciones previas y la posible ocurrencia de eventos indeseables) y un examen médico.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener prontamente disponible tratamiento médico apropiado y supervisión para el caso poco común de presentarse un episodio anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Al igual que con otras vacunas, la administración de *Synflorix*[®] deberá posponerse en sujetos que padezcan de una enfermedad febril severa aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, como un resfriado, no deberá ser causa del aplazamiento de la vacunación.

***Synflorix*[®] no deberá administrarse por vía intravascular o intradérmica bajo ninguna circunstancia.** No se dispone de datos sobre la administración subcutánea de *Synflorix*[®].

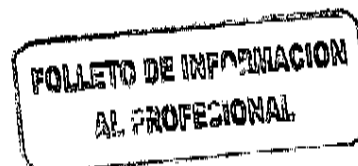
Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan disponibles ~~implementados~~ los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Como para otras vacunas de administración intramuscular, deberá tenerse precaución al administrarse *Synflorix*[®] a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, ya que podría ocurrir sangrado tras una administración intramuscular a estos sujetos.

Synflorix[®] no protege contra otros serogrupos neumocócicos que no sean los incluidos en la vacuna. Aunque se produce una respuesta inmune frente al toxoide diftérico, al toxoide tetánico y a la Proteína D (la proteína D está altamente conservada en todas las cepas de *Haemophilus influenzae*, incluido el HiNT), la inmunización con *Synflorix*[®] no sustituye a la inmunización de rutina con las vacunas antidiftérica, antitetánica o contra *Haemophilus influenzae* tipo B. Asimismo deberán seguirse las recomendaciones oficiales para las inmunizaciones contra la difteria, tétanos y *Haemophilus influenzae* tipo b.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se obtenga una respuesta inmune protectora en todos los vacunados.

No se dispone de los datos de seguridad e inmunogenicidad en niños con un mayor riesgo de infecciones neumocócicas (anemia drepanocítica, disfunción esplénica congénita y adquirida, infectados por VIH, malignidad, síndrome nefrótico).



Los niños con una sensibilidad inmune deficiente, ya sea debido al uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por VIH, u otras causas, podrían tener una respuesta reducida de anticuerpos frente a la inmunización activa.

Para niños en alto riesgo de enfermedad neumocócica (como niños con anemia drepanocítica, asplenia, infección por VIH, enfermedad crónica o que estén inmunocomprometidos):

- Para menores de 2 años de edad deberá administrarse la serie de vacunación de *Synflorix*[®] apropiada para la edad (*véase la sección Posología y método de administración*)
- Para ≥ 2 años de edad deberá administrarse una vacuna de polisacárido neumocócico 23-valente.

La administración profiláctica de antipiréticos antes o inmediatamente después de la administración de la vacuna puede reducir la incidencia e intensidad de las reacciones febriles post-vacunación. Sin embargo, los datos sugieren que el uso de paracetamol profiláctico podría reducir la respuesta inmune a las vacunas antineumocócicas. La relevancia clínica de esta observación todavía se desconoce.

Deberá considerarse el riesgo potencial de apnea y la necesidad de que se efectúe una monitorización respiratoria durante 48-72 h cuando se administre la serie de inmunización primaria a lactantes muy prematuros (nacidos < 28 semanas de gestación) y especialmente para los que tengan una historia previa de inmadurez respiratoria. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, la vacunación no se deberá omitir o retrasar.

Interacciones medicamentosas y de otro género

Synflorix[®] puede administrarse concomitantemente con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o de combinación [incluyendo DTPa-HBV-IPV/Hib y DTPw-HBV/Hib]: vacuna antidiftérica-antitetánica-antipertussis acelular (DTPa), vacuna antihepatitis B (HBV), vacuna antipoliomielítica inactivada (IPV), vacuna contra el *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacuna antidiftérica-antitetánica-antipertussis a base de células completas (DTPw), vacuna contra el sarampión-paperas-rubéola (MMR), vacuna contra la varicela, vacuna conjugada antimeningocócica serogrupo C (conjugados CRM₁₉₇ y TT), vacuna antipoliomielítica oral (OPV) y vacuna contra rotavirus. Las diferentes vacunas inyectables siempre deberán administrarse en sitios de inyección distintos.

Los estudios clínicos demostraron que la respuesta inmune y los perfiles de seguridad de las vacunas coadministradas no se vieron afectados, a excepción de la respuesta frente al poliovirus tipo 2 inactivado, para el cual se observaron resultados incoherentes en todos los estudios (oscilando la seroprotección entre 78% y 100%). No se observó interferencia con las vacunas antimeningocócicas conjugadas, independiente de la proteína portadora (conjugados CRM₁₉₇ y TT). Se observó un aumento de las respuestas de anticuerpos frente al toxoide diftérico y al toxoide tetánico.

Al igual que con otras vacunas puede esperarse que, en pacientes que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor, no se obtenga una respuesta adecuada.

Embarazo y lactancia

Debido a que *Synflorix*[®] no está indicado para uso en adultos, no se dispone de datos adecuados en seres humanos en cuanto al uso durante el embarazo y la lactancia, ni de estudios de reproducción apropiados en animales.

Efecto sobre la capacidad para conducir manejar y utilizar máquinas

No es aplicable.

Efectos indeseables-Reacciones adversas

Los estudios clínicos implicaron la administración de más de 12.800 dosis de *Synflorix*[®] a aproximadamente 4.500 niños sanos y 137 lactantes prematuros como vacunación primaria. Además, aproximadamente 3.800 y 116 lactantes prematuros recibieron una dosis de refuerzo de *Synflorix*[®] en el segundo año de vida. En todos los ensayos, *Synflorix*[®] fue administrado concomitantemente con las vacunas recomendadas en la niñez.

No se vio ningún aumento de la incidencia o severidad de las reacciones adversas con las dosis subsiguientes de la serie de vacunación primaria.

Se reportó un aumento de las reacciones en el sitio de inyección en niños > 12 meses de edad en comparación con los índices observados en lactantes durante la serie primaria con *Synflorix*[®]. La reatogenicidad fue mayor en los niños que recibieron las vacunas antipertussis a base de células completas concomitantemente.

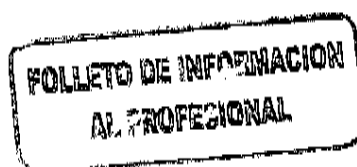
Las reacciones adversas más comunes que se observaron después de la vacunación primaria fueron enrojecimiento en el sitio de inyección e irritabilidad que ocurrieron después de un 38,3% y de un 52,3% de todas las dosis respectivamente. Después de la vacunación de refuerzo, estas reacciones adversas ocurrieron en un 52,6% y un 55,4% respectivamente. La mayoría de estas reacciones fueron de severidad leve a moderada y no fueron duraderas.

Las reacciones adversas informadas (para todos los grupos etarios) se enumeran de acuerdo con la siguiente frecuencia:

Muy comunes: ($\geq 1/10$)
Comunes: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
Poco comunes: ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
Raras: ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Datos de ensayos clínicos

Alteraciones del sistema inmunitario:



Ref. MT 386071/12

Reg. ISP N° B-2077/09

Raras: reacciones alérgicas (tales como dermatitis alérgica, dermatitis atópica, eczema).

Alteraciones del metabolismo y la nutrición:

Muy comunes: pérdida del apetito.

Alteraciones psiquiátricas:

Muy comunes: irritabilidad

Poco comunes: llanto anormal

Alteraciones del sistema nervioso:

Muy comunes: somnolencia.

Raras: convulsiones febriles y no febriles.

Alteraciones respiratorias, torácicas y mediastínicas:

Poco comunes: apnea (*véase la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo" para apnea en lactantes muy prematuros (≤ 28 semanas de gestación)*)

Alteraciones gastrointestinales:

Poco comunes: diarrea, vómitos.

Alteraciones en la piel y tejido subcutáneo:

Raras: exantema, urticaria.

Alteraciones generales y en el sitio de administración:

Muy comunes: dolor, enrojecimiento, inflamación en el sitio de inyección, fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$ rectal) (edad ≤ 2 años).

Comunes: induración en el sitio de inyección, fiebre $>39^{\circ}\text{C}$ rectal.

Poco comunes: hematoma en el sitio de inyección, hemorragia y nódulo, fiebre $>40^{\circ}\text{C}$ rectal*

**reportadas después de la vacunación de refuerzo de la serie primaria.*

Datos post-comercialización

Alteraciones del sistema nervioso:

Raras: episodio hipotónico de hiporespuesta

Sobredosis

No se dispone de datos suficientes.

DATOS FARMACOLÓGICOS

Propiedades farmacodinámicas.

Grupo farmacoterapéutico: vacunas neumocócicas, código AIC: J07AI.52

1. Eficacia contra la enfermedad neumocócica invasiva (que incluye sepsis, meningitis, neumonía bacteriémica y bacteriemia)

Según se recomienda por la OMS, la valoración de la eficacia potencial contra la enfermedad neumocócica invasiva (IPD) se ha basado en una comparación de las respuestas inmunes frente a los siete serotipos incluidos en *Synflorix*[®] y ~~común~~ con otra vacuna conjugada neumocócica para la cual se había evaluado previamente su eficacia protectora (Prevenar[®] 7-valente). También se han determinado las respuestas inmunes frente a los tres serotipos adicionales en *Synflorix*[®].

En un ensayo de comparación directa con Prevenar[®] 7-valente, se demostró la no inferioridad de la respuesta inmune de *Synflorix*[®] medida por ELISA para todos los serotipos, a excepción de 6B y 23F. Para los serotipos 6B y 23F, respectivamente, un 65,9% y un 81,4% de los lactantes vacunados a los 2, 3 y 4 meses alcanzaron el umbral de anticuerpos (0,20 µg/mL) un mes después de la tercera dosis de *Synflorix*[®] en comparación con un 79,0% y un 94,1% respectivamente, después de tres dosis de Prevenar[®] 7-valente. Se desconoce la importancia clínica de estas diferencias.

El porcentaje de vacunados que alcanzaron el umbral para los tres serotipos adicionales en *Synflorix*[®] (1, 5 y 7F) fue respectivamente del 97,3%; 99,0% y 99,5% y fue por lo menos tan bueno como la respuesta de Prevenar[®] 7-valente agregada frente a los 7 serotipos comunes (95,8%).

En el mismo estudio, se mostró que *Synflorix*[®] produce anticuerpos funcionales frente a todos los serotipos de la vacuna. Para cada uno de los siete serotipos en común, del 87,7% al 100% de los vacunados con *Synflorix*[®] y del 92,1% al 100% de los vacunados con Prevenar[®] 7-valente alcanzaron un título ≥ 8 medido por ensayo opsonofagocítico (OPA) un mes después de la tercera dosis.

Para los serotipos 1, 5 y 7F, los porcentajes de los vacunados con *Synflorix*[®] que alcanzaron un título ≥ 8 por OPA fueron respectivamente 65,7%, 90,9% y 99,6% después de la serie de vacunación primaria y 91,0%, 96,3% y 100% después de la dosis de refuerzo.

La administración de una cuarta dosis (dosis de refuerzo) en el segundo año de vida provocó una respuesta de anticuerpos anamnésica medida por ELISA y OPA para los 10 serotipos incluidos en la vacuna demostrando así la inducción de memoria inmune después de la serie primaria de tres dosis.

2. Eficacia contra la Otitis Media Aguda (OMA)

En un ensayo de eficacia doble ciego, aleatorizado, a gran escala para la Otitis Media Neumocócica (POET) efectuado en la República Checa y en Eslovaquia, 4.968 lactantes recibieron una vacuna experimental 11-valente (11Pn-PD) que contenía los 10 serotipos de *Synflorix*[®] (junto con el serotipo 3 para el cual la eficacia no fue demostrada) o una vacuna de

control (vacuna antihepatitis A) conforme a un esquema de vacunación de 3, 4, 5 y 12-15 meses.

La eficacia de la vacuna 11 Pn-PD frente a la ocurrencia del primer episodio de OMA causado por los serotipos de la vacuna fue del 52,6% (IC de 95%: 35,0; 65,5). Se demostró la eficacia específica por serotipo frente al primer episodio de OMA para los serotipos 6B (86,5%, IC de 95%: 54,9; 96,0), 14 (94,8%, IC de 95%: 61,0; 99,3), 19F (43,3%, IC de 95%: 6,3; 65,4) y 23F (70,8%, IC de 95%: 20,8; 89,2). Para los demás serotipos de la vacuna, el número de casos de AOM fue muy limitado como para permitir que pudiera obtenerse cualquier conclusión con respecto a 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). En este estudio no se observó aumento en la incidencia de OMA debida a otros patógenos bacterianos o a otros serotipos no contenidos en la vacuna. 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). La eficacia para el serotipo 3 no fue demostrada.

Basándose en el puente inmunológico de la respuesta funcional de la vacuna (OPA) de **Synflorix**[®] con la formulación 11-valente usada en POET, se espera que **Synflorix**[®] ofrezca una eficacia protectora similar contra la OMA neumocócica.

3. Datos de inmunogenicidad adicionales

Esquema primario de 3 dosis

En un total de ocho estudios, realizados en diferentes países europeos, en Chile y en las Filipinas, se ha evaluado la inmunogenicidad de **Synflorix**[®] después de una serie primaria de tres dosis (N = 3.089) conforme a diferentes esquemas de vacunación (6-10-14 semanas, 2-3-4, 3-4-5 o 2-4-6 meses de edad). En seis estudios clínicos, se administró una cuarta dosis (refuerzo) a 1.976 sujetos.

En el estudio clínico en el que los lactantes fueron vacunados a las 6, 10, 14 semanas, el porcentaje de vacunados con **Synflorix**[®] con concentraciones de anticuerpos $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ y con un título ≥ 8 por OPA quedó en el mismo rango que el porcentaje de los vacunados con **Prevenar**[®] para los siete serotipos en común. Las diferencias observadas en el porcentaje de sujetos con títulos ≥ 8 por OPA fueron inferiores al 5% para todos los serotipos a excepción del 19F (el porcentaje fue más alto en el grupo de **Synflorix**[®]).

En un estudio clínico, se ha demostrado que **Synflorix**[®] puede ser administrado en forma segura como una dosis de refuerzo en el segundo año de vida a niños que han recibido un esquema primario de 3 dosis con la vacuna **Prevenar**[®] 7-valente.

Lactantes prematuros

Se evaluó la inmunogenicidad de **Synflorix**[™] luego de un ciclo de vacunación primaria de tres dosis administradas a los 2, 4 y 6 meses de edad en lactantes muy prematuros (nacidos después de un período de gestación de 27 a 30 semanas) (N=42), en lactantes prematuros (nacidos después de un período de gestación de 31 a 36 semanas) (N=82) y en lactantes nacidos a término (nacidos después de un período de gestación de más de 36 semanas)

(N=132). Se evaluó la inmunogenicidad luego de una dosis de refuerzo administrada entre los 15 y 18 meses de edad en 44 lactantes muy prematuros, en 69 lactantes prematuros y en 127 lactantes nacidos a término.

Independientemente de la madurez, un mes después de la vacunación primaria, al menos el 92,7% de los sujetos alcanzó concentraciones de anticuerpos por ELISA $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ y al menos el 81,7% alcanzó títulos por OPA ≥ 8 para todos los serotipos de la vacuna, excepto para el serotipo 1 (al menos el 58,8% presentó títulos por OPA ≥ 8). Se observaron concentraciones medias geométricas (GMC) de anticuerpos y títulos medios geométricos (GMT) de anticuerpos por OPA similares para todos los lactantes, excepto por las GMC de anticuerpos más bajas para los serotipos 4, 5 y 9V en lactantes muy prematuros y para el serotipo 9V en lactantes prematuros y los GMT por OPA más bajos para el serotipo 5 en lactantes muy prematuros.

Se observaron aumentos en las GMC de anticuerpos por ELISA y en los GMT por OPA para todos los serotipos un mes después de la dosis de refuerzo, lo que indica el desarrollo de memoria inmunológica. Las GMC y los GMT por OPA de anticuerpos observados fueron similares para todos los lactantes, excepto por un GMT por OPA más bajo para el serotipo 5 en lactantes muy prematuros. En total, al menos el 97,6% de los sujetos alcanzó concentraciones de anticuerpos por ELISA $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ y al menos el 91,9% alcanzó títulos por OPA ≥ 8 para todos los serotipos de la vacuna.

~~Las respuestas inmunes a la proteína D luego de la vacunación primaria y de refuerzo fueron similares para los lactantes muy prematuros, prematuros y nacidos a término.~~

Esquema primario de 2 dosis

Además del esquema primario de 3 dosis, se evaluó en dos estudios clínicos la inmunogenicidad de *Synflorix*[®] después de un esquema de vacunación primaria de 2 dosis en sujetos menores de 6 meses de edad.

En el primer estudio, la inmunogenicidad a los 2 meses después de la segunda dosis de *Synflorix*[®] fue comparada con Prevenar[®] 7-valente, y el porcentaje de sujetos con una concentración de anticuerpos por ELISA $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ estuvo dentro del mismo rango para cada uno de los serotipos comunes a ambas vacunas a excepción de los serotipos 6B (más alto para *Synflorix*[®]) y 18C (más alto para Prevenar[®] 7-valente). De manera similar, el porcentaje de sujetos que alcanzaron títulos por OPA ≥ 8 estuvo dentro del mismo rango para cada uno de los serotipos comunes a ambas vacunas.

En el segundo estudio, se comparó la inmunogenicidad después de dos o tres dosis de *Synflorix*[®]. Aunque no hubo un impacto significativo en los sujetos con concentraciones de anticuerpos $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ (ELISA), se observó un porcentaje más bajo de sujetos con títulos ≥ 8 por OPA para algunos de los serotipos en los sujetos que recibieron inmunización primaria de 2 dosis en comparación con los sujetos inmunizados con 3 dosis. En ambos esquemas, se observó una respuesta de refuerzo indicativa de una exposición inmunológica previa. Después del refuerzo, se observó un porcentaje más bajo de sujetos con títulos por OPA ≥ 8 en el esquema 2+1 para el serotipo 5 (87,2% en el esquema 2+1 y 97,5% en el esquema 3+1). Aunque la relevancia clínica de estas observaciones todavía se desconoce, se evaluó la

persistencia de la respuesta inmune en el seguimiento de este segundo estudio. En este estudio de seguimiento, la persistencia de anticuerpos entre los 36 y 46 meses de edad se demostró en sujetos expuestos previamente a 2 dosis (al menos 83,7% de los sujetos se mantuvieron positivos para los serotipos de la vacuna, es decir, con anticuerpos detectables $\geq 0,05 \mu\text{g/mL}$). Una sola dosis de *Synflorix*[®] administrada durante el 4º año de vida, a modo de dosis de exposición, produjo concentraciones medias geométricas (CGM) de anticuerpos por ELISA similares entre los 7 y 10 días después de la vacunación en los sujetos expuestos previamente a 2 dosis y 3 dosis, comparados con los producidos en los sujetos sin exposición previa. Esto fue indicativo de que se produce una respuesta inmune anamnésica en los sujetos expuestos previamente para todos los serotipos de la vacuna. El factor de aumento de los anticuerpos (CGM) por ELISA y de títulos geométricos medios (TGM) por OPA, de prevacunación a postvacunación, en los sujetos expuestos previamente a 2 dosis fue semejante al que se produce en los sujetos expuestos previamente a 3 dosis.

Se demostró que un esquema primario de 3 dosis produce una respuesta más alta frente a la proteína D que un esquema primario de 2 dosis. Se demostró que se produce respuesta inmune anamnésica frente a la proteína D con ambos esquemas. Sin embargo, la relevancia clínica de estas observaciones todavía se desconoce.

Se desconocen las consecuencias clínicas de las respuestas inmunes postprimaria y post-refuerzo más bajas observadas después del esquema primario de dos dosis.

Actualización (Catch-up)

En un estudio se evaluó la vacunación en niños con edades entre 7 y 11 meses, 12 y 23 meses.

En el grupo de 7 a 11 meses, los niños recibieron 2 dosis primarias seguidas por una dosis de refuerzo en el segundo año de vida. Las respuestas inmunes después de la dosis de refuerzo de *Synflorix*[®] en este grupo etario fueron en general similares a las observadas después de la dosis de refuerzo en lactantes que habían sido inmunizados con 3 dosis antes de los 6 meses de edad.

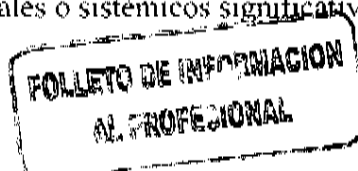
La respuesta inmune producida después de dos dosis de *Synflorix*[®] en niños con edades entre 12 y 23 meses fue comparable a la respuesta producida después de tres dosis en lactantes, a excepción del 18C y 19F.

Propiedades farmacocinéticas

La evaluación de las propiedades farmacocinéticas no se requiere para vacunas. No es relevante para las vacunas.

Datos preclínicos sobre seguridad

Un estudio de toxicidad a dosis repetidas de la vacuna conjugada neumocócica en conejos no reveló ninguna evidencia de efectos tóxicos locales o sistémicos significativos.



DATOS FARMACOLÓGICOS CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS**Lista de excipientes**

Según fórmula aprobada en el registro sanitario

~~Cloruro de sodio, fosfato de aluminio y agua para inyecciones.~~

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este producto medicinal no debe mezclarse con otros medicamentos.

Plazo Periodo de validez

La fecha de caducidad de la vacuna está indicada en la etiqueta y en el envase.

Synflorix debe administrarse tan pronto como sea posible una vez retirado del refrigerador.

~~Sin embargo, los datos de estabilidad generados indican que *Synflorix* se mantiene estable y puede administrarse cuando la vacuna se ha conservado fuera del refrigerador durante un máximo de 72 horas a una temperatura de entre 8°C y 25°C.~~

Precauciones especiales de conservación para el almacenamiento

Conservar a una temperatura de +2°C a +8°C (en un refrigerador).

No congelar.

Conservar en el envase original para proteger de la luz.

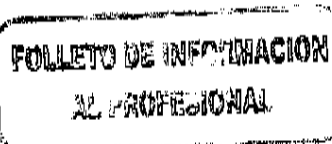
Naturaleza y contenido del envase

Synflorix[®] se presenta:

- en jeringas prellenadas para 1 dosis (0.5 mL) con tapón de émbolo (goma butílica) con o sin agujas. L amaños de empaque de 1 jeringa prellenada.

Instrucciones de uso/manipulación manejo y eliminación (si procede).

Suele observarse un depósito blanco fino con un sobrenadante incoloro transparente con el almacenamiento de la jeringa. Esto no constituye un signo de deterioro.



Ref. MT 386071/12

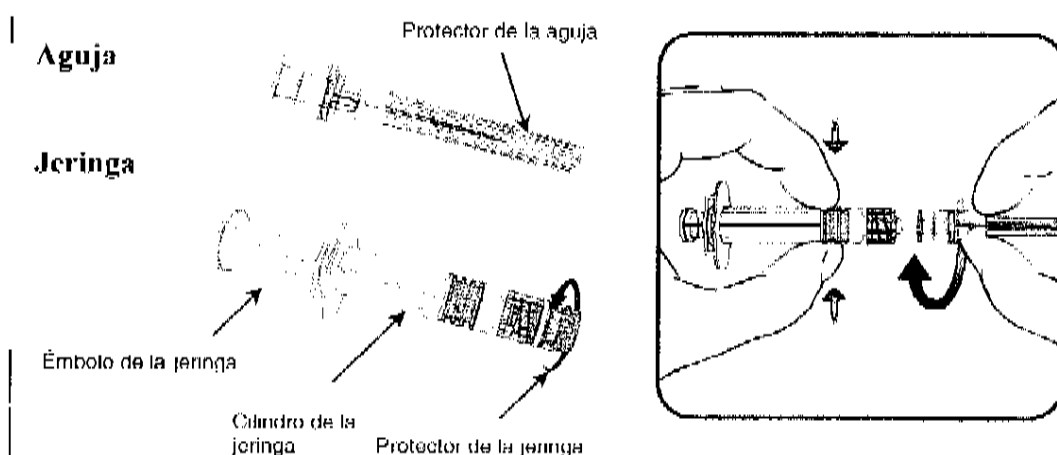
Reg. ISP N° B-2077/09

Antes de la administración, deberá examinarse visualmente el contenido de la jeringa, tanto antes como después de agitar, en busca de cualquier material particulado extraño y/o cualquier aspecto físico anormal.

En caso de que se observe cualquiera de estas anomalías, desechar la vacuna.

La vacuna deberá agitarse bien antes de su uso.

Instrucciones para la administración de la vacuna presentada en jeringa prellenada



1. Sujtando el **cilindro** de la jeringa con una mano (evite sujetar el émbolo de la jeringa), desenrosque el protector de la jeringa girándolo en sentido contrario de las manecillas del reloj.
2. Para acoplar la aguja a la jeringa, gire la aguja en el sentido de las manecillas del reloj en la jeringa hasta que la sienta bloqueada. (véase la ilustración).
3. Retire el protector de la aguja, que en ocasiones puede estar un poco apretado.
4. Administre la vacuna.

Cualquier producto no usado o material residual deberá eliminarse de conformidad con los requerimientos locales.

Synflorix es una marca comercial del Grupo de Compañías GlaxoSmithKline

Versión: GDS07-IP107

GlaxoSmithKline

