



Synflorix™ Vacuna conjugada de polisacárido neumocócico y proteína D de *Haemophilus influenzae* No Tipificable (NTHi), adsorbido. 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}. ¹adsorbido en fosfato de aluminio 0,5 miligramos Al³⁺. ²conjugado a la proteína portadora, proteína D (derivada de NTHi) ~13 microgramos. ³conjugado a la proteína portadora - toxoide tetánico ~8 microgramos. ⁴conjugado a la proteína portadora - toxoide diftérico ~5 microgramos. *Synflorix™* se presenta como una suspensión blanca turbia. Al almacenarlo, puede observarse un pequeño depósito blanco con sobrenadante transparente incoloro. **FORMA FARMACÉUTICA.** Suspensión para inyección. **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS. Indicaciones.** Inmunización activa de lactantes y niños a partir de 6 semanas hasta 5 años de edad contra la enfermedad causada por los serotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F y el serotipo con reacción cruzada 19A de la vacuna contra el *Streptococcus pneumoniae* (incluyendo sepsis, meningitis, neumonía, bacteremia y otitis media aguda). **Posología y administración. Lactantes a partir de 6 semanas hasta 6 meses de edad: Serie primaria de 3 dosis.** La serie de inmunización recomendada para garantizar una protección óptima consiste en 4 dosis, cada una de 0,5 ml. La serie infantil primaria consiste en 3 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 6 semanas de edad. Se recomienda una dosis de refuerzo al menos 6 meses tras la última dosis primaria (véase Farmacodinamia). **Serie primaria de 2 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 3 dosis, cada una de 0,5 ml. La primera dosis podrá administrarse desde la edad de 2 meses, con una 2 segunda dosis 2 meses después. Se recomienda una dosis de refuerzo al menos 6 meses tras la última dosis primaria (véase Farmacodinamia). **Lactantes prematuros nacidos después de al menos 27 semanas de gestación.** La serie de inmunización recomendada consiste en 4 dosis de 0,5 ml cada una. La serie infantil primaria consiste en 3 dosis; la primera de las 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 (véase Farmacodinamia). **Lactantes y niños mayores no vacunados previamente: - Edad entre 7 y 11 meses:** 2 dosis de 0,5 ml con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. Se recomienda una tercera dosis en el segundo año de vida con un intervalo de al menos 2 meses después de la última dosis del esquema primario. **- Edad entre 12 meses y 5 años:** 2 dosis de 0,5 ml con un intervalo de al menos 2 meses entre las dosis. 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™*. 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 Composición cualitativa y cuantitativa, y Lista de excipientes). **Advertencias y precauciones.** 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 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 NTHi), la inmunización con *Synflorix™* no sustituye a la inmunización de rutina con las vacunas antidiftérica, antitetánica o contra *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib). Asimismo, deberán seguirse las recomendaciones oficiales para las inmunizaciones contra la difteria, tétanos e Hib. 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 respuesta 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 Posología y 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 debe ser omitida o retrasada. **Interacciones.** *Synflorix*TM 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-parotiditis-rubéola (MMR), vacuna contra la varicela, vacuna conjugada antimeningocócica serogrupo C (conjugados CRM₁₉₇ y TT), vacuna conjugada antimeningocócica de serogrupos A, C, W-135 e Y (conjugado 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 inconsistentes en los estudios (oscilando la seroprotección entre 78% y 100%). Además, cuando la vacuna antimeningocócica de serogrupos A, C, W-135 e Y (conjugado TT) se coadministró con una dosis de refuerzo de *Synflorix*TM durante el segundo año de vida en niños inmunizados previamente con 3 dosis de *Synflorix*TM, se observó que las concentraciones medias geométricas (GMC) de anticuerpos y los títulos medios geométricos de anticuerpos por ensayo opsonofagocítico (GMT por OPA) eran más bajos sólo para el serotipo 18C. Se observó un aumento de las respuestas de anticuerpos frente a los antígenos Hib-TT conjugado, diftérico y tetánico. Se desconoce la relevancia clínica de las observaciones mencionadas. Al igual que con otras vacunas puede esperarse que, en pacientes que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor, no se obtenga una respuesta adecuada. **Reacciones adversas.** Los estudios clínicos implicaron la administración de aproximadamente 64.000 dosis de *Synflorix*TM a aproximadamente 22.500 niños sanos y 137 lactantes prematuros como vacunación primaria. Aproximadamente 19.500 niños sanos y 116 lactantes prematuros recibieron una dosis de refuerzo de *Synflorix*TM en el segundo año de vida. Asimismo se evaluó la seguridad en aproximadamente 400 niños de entre 2 y 5 años de edad. En todos los ensayos, *Synflorix*TM 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. La reactogenicidad fue mayor en los niños que recibieron las vacunas antipertussis a base de células completas concomitantemente. Las reacciones adversas más comunes que se observaron consistieron en enrojecimiento en el sitio de inyección (después de la vacunación primaria), irritabilidad (después de la vacunación primaria y de la vacunación de refuerzo) y dolor en el sitio de inyección (después de la vacunación de refuerzo). 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 ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Frecuencia	Reacciones adversas
Estudios clínicos	
Muy comunes	Pérdida del apetito, irritabilidad, somnolencia, dolor, enrojecimiento, inflamación en el sitio de inyección, fiebre ≥ 38 °C rectal (edad < 2 años).
Comunes	Reacciones en el sitio de inyección como induración en el sitio de inyección, fiebre > 39 °C rectal (edad < 2 años).
Poco comunes	Llanto anormal, apnea en lactantes muy prematuros (≤ 28 semanas de gestación) (véanse Advertencias y precauciones), diarrea, vómitos, exantema, reacciones en el sitio de inyección como hematoma, hemorragia y nódulo.
Raras	Reacciones alérgicas (tales como dermatitis alérgica, dermatitis atópica, eccema), convulsiones (incluidas convulsiones febriles), urticaria ⁽¹⁾ .
Muy raras	Angioedema, enfermedad de Kawasaki.
Reacciones adversas notificadas también después de la vacunación de refuerzo de la serie primaria y/o vacunación de rescate.	
Comunes	Fiebre ≥ 38 °C rectal (entre 2 y 5 años de edad)
Poco comunes	Reacciones en el sitio de inyección ⁽²⁾ como prurito, inflamación difusa de la extremidad que ha recibido la inyección, que a veces afecta a la articulación adyacente; fiebre > 40 °C rectal (edad < 2 años); cefalea, náuseas y fiebre > 39 °C rectal (entre 2 y 5 años de edad)
Experiencia de poscomercialización	
Raras	Episodio de hipotonía-hiporrespuesta
Muy raras	Anafilaxia

(1) Poco común luego de la vacunación de rescate en niños de 12 a 23 meses de edad. (2) Luego de la vacunación de refuerzo, los niños >12 meses de edad son más propensos a presentar reacciones en el sitio de inyección, en comparación con los lactantes durante la serie primaria. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. Farmacodinamia.** Grupo farmacoterapéutico: vacunas neumocócicas, código ATC: J07AL52. **1. Eficacia y efectividad en ensayos clínicos.** En un ensayo clínico en fase III/IV a gran escala, doble ciego, controlado, aleatorizado por grupos llevado a cabo en Finlandia (FinIP), se aleatorizaron niños en 4 grupos, conforme a los 2 esquemas infantiles (2 + 1 [3, 5 meses de edad; dosis de refuerzo a los 11 meses] o 3 + 1 [3, 4, 5 meses de edad; dosis de refuerzo a los 11 meses]), para recibir bien *Synflorix*TM (2/3 de los grupos) o bien las vacunas antihepatitis de control (1/3 de los grupos). En las cohortes de rescate, los niños entre 7 y 11 meses de edad recibieron *Synflorix*TM o una vacuna antihepatitis B de control en la primera dosis de vacuna de acuerdo con un esquema primario de 2 dosis seguido de una dosis de refuerzo, y los niños entre 12 y 18 meses de edad recibieron 2 dosis de *Synflorix*TM o una vacuna antihepatitis A de control en la primera dosis de vacuna. El seguimiento promedio, desde la primera vacunación, fue de 24 a 28 meses para enfermedad invasiva, neumonía diagnosticada en el hospital y prescripciones de medicamentos antimicrobianos de uso ambulatorio. En un estudio anidado, se realizó un seguimiento de los lactantes hasta los 21 meses de edad para evaluar el efecto en el estado de portador nasofaríngeo. En un ensayo clínico en fase III, doble ciego, aleatorizado, a gran escala (estudio clínico de otitis media y neumonía [COMPAS]), se evaluaron lactantes de 6 a 16 semanas de edad que recibieron *Synflorix*TM o una vacuna antihepatitis B de control a los 2, 4 y 6 meses de edad, seguido de *Synflorix*TM o una vacuna antihepatitis A de control, respectivamente, entre los 15 y 18 meses de edad. **1.1. Enfermedad neumocócica invasiva (IPD).** *Cohorte de lactantes menores de 7 meses de edad en el momento de la inscripción.* Se demostró la efectividad (en FinIP) o la eficacia (en COMPAS) de la vacuna en la prevención de la IPD confirmada por cultivo debida a los serotipos de neumococo vacunales (Tabla 1).

Tabla 1: Prevención de la IPD en lactantes que recibieron al menos una dosis de *Synflorix*TM (cohorte total de lactantes vacunados).

Tipo de IPD	FinIP					COMPAS		
	Cant. de casos			EV (IC del 95%)		Cant. de casos		EV (IC del 95%)
	<i>Synflorix</i> [®] Esquema 3 + 1 N 10.273	<i>Synflorix</i> [®] Esquema 2 + 1 N 10.054	Control ⁽²⁾ N 10.200	Esquema 3 + 1	Esquema 2 + 1	<i>Synflorix</i> TM Esquema 3 + 1 N 11.798	Control N 11.799	Esquema 3 + 1
Serotipo vacunal ⁽¹⁾	0	1	12	100% ⁽³⁾ (82,8; 100)	91,8% ⁽⁴⁾ (58,3; 99,6)	0	18	100% (77,3; 100)
Serotipo 6B	0	0	5	100% (54,9; 100)	100% (54,5; 100)	0	2	-
Serotipo 14	0	0	4	100% (39,6; 100)	100% (43,3; 100)	0	9	100% (49,5; 100)
Cualquier serotipo	0	2	14	100% ⁽⁵⁾ (85,6; 100)	85,8% ⁽⁵⁾ (49,1; 97,8)	7	21	66,7% (21,8; 85,9)

IPD Enfermedad neumocócica invasiva. EV Efectividad (FinIP) o eficacia (COMPAS) vacunales. N Número de sujetos por grupo; IC: intervalo de confianza. (1) En FinIP, los demás serotipos de la vacuna que provocaron IPD fueron 7F (1 caso en los grupos 2 + 1 con *Synflorix*TM), 18C, 19F y 23F (1 caso de cada uno en los grupos de control). En COMPAS, también se detectaron los serotipos 5 (2 casos), 18C (4 casos) y 23F (1 caso) en el grupo de control, además de los serotipos 6B y 14. (2) Se agruparon los 2 grupos de los grupos de control de lactantes. (3) Valor p <0,0001. (4) Valor p = 0,0009. (5) El 93,0% (IC del 95%: 74,9-98,9%; 2 casos en comparación con 14 casos) independientemente del esquema primario. *Cohortes de rescate.* Entre los 15.447 niños que se encontraban en las cohortes de vacunación de rescate, no se observaron casos de IPD confirmados por cultivo en los grupos de *Synflorix*TM mientras que se observaron 7 casos de IPD en los grupos de control (serotipos 7F y 14 en la cohorte de 7 a 11 meses de edad y serotipos 3, 4, 6B, 15C y 19F en la cohorte de 12 a 18 meses de edad). **1.2. Neumonía.** Se demostró la eficacia de la vacuna de *Synflorix*TM frente a la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) probablemente bacteriana en la cohorte de acuerdo al protocolo (ATP) (inmunizada con al menos una serie primaria de 3 dosis) como objetivo principal del estudio COMPAS durante un seguimiento de 38 meses a partir del inicio del estudio: 22,0% (IC del 95%: 7,7; 34,2); valor p ≤0,002; 240 casos/10.295 sujetos en el grupo de *Synflorix*TM en comparación con 304 casos/10.201 sujetos en el grupo de control. La NAC probablemente bacteriana se define como casos de NAC confirmados radiológicamente con derrame pleural/consolidación alveolar en la radiografía de tórax o con infiltrados no alveolares pero con proteína C reactiva (PCR) ≥40 mg/l. La eficacia de la vacuna frente a la NAC con consolidación alveolar o derrame pleural fue del 25,7% (IC del 95%: 8,4; 39,6) y frente a la sospecha clínica de NAC derivado a radiografía fue del 6,7% (IC del 95%: 0,7; 12,3). Durante un período de observación más prolongado de 48 meses a partir del inicio del estudio, la eficacia vacunal frente a la NAC probablemente bacteriana fue del 18,2% (IC del 95%: 4,1; 30,3), frente a la NAC con consolidación alveolar o derrame pleural fue del 22,4% (IC del 95%: 5,7; 36,1), y frente a la sospecha clínica de NAC derivada a radiografía fue del 7,3% (IC del 95%: 1,6; 12,6). En el estudio FinIP, la efectividad de la vacuna en la reducción de casos de neumonía diagnosticada en el hospital fue de 26,7 % (IC del 95 %: 4,9; 43,5) en el esquema infantil 3+1 y de 29,3 % (IC del 95 %: 7,5; 46,3) en el esquema infantil 2+1. Para la vacunación de rescate, la efectividad de la vacuna fue de 33,2 % (IC del 95 %: 3,0; 53,4) en la cohorte de 7 a 11 meses y de 22,4 % (IC del 95 %: -8,7; 44,8) en

la cohorte de 12 a 18 meses. **1.3. Otitis media aguda (AOM).** En COMPAS, se evaluó la eficacia contra la otitis media aguda (AOM).

Tabla 2: Eficacia vacunal frente a la AOM⁽¹⁾ en COMPAS (ATP⁽²⁾: 5989 sujetos).

Tipo o causa de AOM	Eficacia vacunal	IC del 95%
AOM clínica independientemente de la causa	16,1%	-1,1; 30,4 ⁽³⁾
Cualquier serotipo de neumococo	56,1%	13,4; 77,8
10 serotipos de neumococos de la vacuna	67,1%	17,0; 86,9
Serotipos de neumococos relacionados con la vacuna	25,7%	-232,2; 83,4
Serotipos de neumococos no de la vacuna/sin reacción con la vacuna	25,7%	-231,9; 83,4
NTHi	15,0%	-83,8; 60,7

IC Intervalo de confianza. (1) Primer episodio. (2) Período de seguimiento por un máximo de 40 meses luego de 2 semanas de haber administrado la tercera dosis primaria. (3) Sin significación estadística según los criterios predefinidos (p unilateral = 0,032). Sin embargo, en la cohorte TVC, la eficacia vacunal frente a los episodios clínicos de AOM fue del 19% (IC del 95%: 4,4; 31,4). En otro ensayo doble ciego, aleatorizado, a gran escala (POET) efectuado en la República Checa y en Eslovaquia, los lactantes recibieron una vacuna 11-valente en investigación (11Pn-PD) que contenía los 10 serotipos de *Synflorix*TM (junto con el serotipo 3 para el cual la eficacia no fue demostrada) o una vacuna de control, conforme a un esquema de vacunación de 3, 4, 5 y 12-15 meses.

Tabla 3: Eficacia vacunal frente a la AOM⁽¹⁾ en POET (ATP⁽²⁾: 4907 sujetos):

Tipo o causa de AOM	Eficacia de la vacuna	IC del 95%
AOM clínica independientemente de la causa	33,6 %	20,8; 44,3
Cualquier serotipo de neumococo	51,5%	36,8; 62,9
10 serotipos de neumococos en común con <i>Synflorix</i> [®]	67,9%	53,0; 78,1
Serotipos de neumococos con la vacuna	65,5%	22,4; 84,7
Serotipos de neumococos no vacunales/sin reacción con la vacuna	8,5%	-64,2; 49,0
NTHi	35,3%	1,8; 57,4

IC Intervalo de confianza. (1) Todos los episodios. (2) Período de seguimiento por un máximo de 24 meses luego de 2 semanas de haber administrado la tercera dosis primaria. En POET, la eficacia de la vacuna 11Pn-PD frente a la primera aparición de un episodio de AOM debido a los serotipos vacunales fue del 52,6% (IC del 95%: 35,0; 65,5). Se demostró la eficacia específica de los serotipos frente a los primeros episodios de AOM por 6B, 14, 19F y 23F. No se observó aumento en la incidencia de AOM por los serotipos no vacunales/sin relación con la vacuna, ni a causa de otros patógenos bacterianos, en ninguno de los dos ensayos COMPAS (sobre la base de los pocos casos informados) o POET. **Efecto en prescripciones de medicamentos antimicrobianos.** En la cohorte total de lactantes vacunados en FinP, la vacunación con *Synflorix*TM redujo las prescripciones de amoxicilina de uso ambulatorio, el antibiótico que se prescribe con mayor frecuencia para AOM, 7,9 % (IC del 95 %: 2,0; 13,4) en el esquema 3+1 y 7,5 % (IC del 95 %: 0,9; 13,6) en el esquema 2+1. En los grupos de *Synflorix*TM, hubo una tendencia hacia la reducción de todas las prescripciones de medicamentos antimicrobianos de uso ambulatorio y en las prescripciones de medicamentos antimicrobianos recomendados generalmente para otitis media e infecciones respiratorias. **1.4. Efecto en el estado de portador nasofaríngeo (NPC).** Se evaluó el efecto de *Synflorix*TM en el NPC en el estudio anidado de FinP (5092 sujetos) y en COMPAS (1921 sujetos). En ambos estudios, *Synflorix*TM redujo significativamente el estado de portador del tipo de vacuna (serotipos combinados, y 6B, 19F y 23F individuales), con una tendencia a aumentar después de la vacunación de refuerzo en el NPC de tipo no vacuna/sin relación con la vacuna, lo que ocasionó una disminución neta en el estado de portador de neumococos generales. En el estudio anidado, también se observó una reducción significativa para el serotipo vacunal 14 y para el serotipo con reacción cruzada 19A. **2. Efectividad en la vigilancia poscomercialización.** En Brasil, *Synflorix*TM se introdujo en el programa de inmunización nacional (NIP) en marzo de 2010, con un esquema 3+1 en lactantes con una campaña de vacunación de rescate para niños de hasta 2 años. Sobre la base de una vigilancia de casi 3 años luego de la introducción de *Synflorix*TM, un estudio de casos y controles emparejado informó una disminución significativa en IPD confirmado por cultivo o PCR debido a cualquier serotipo de la vacuna (83,8% (IC del 95%: 65,9;92,3)) e IPD debido al serotipo 19A (82,2% (CI del 95%: 10,7;96,4)). En Finlandia, *Synflorix*TM se introdujo en el NIP en septiembre de 2010, con un esquema 2+1 en lactantes sin campaña de vacunación de rescate. Se evaluó la disminución de la tasa relativa de la incidencia de IPD en niños ≤ 5 años durante los primeros 3 años luego de la intruducción del NIP. La comparación del antes y el después del NIP sugiere una disminución significativa en la incidencia de cualquier IPD confirmado por cultivo (80% (CI del 95%: 72;85)), cualquier IPD por serotipo

de vacuna (92% (CI del 95%: 86;95)) e IPD debido al serotipo 19A (62% (CI del 95%: 20;85)). En Quebec (Canadá) se incluyó *Synflorix*TM en el calendario de vacunación infantil (2 dosis primarias para lactantes menores de 6 meses de edad y una dosis de refuerzo a las 12 meses) seguido de un periodo de 4,5 años administrando la vacuna neumocócica conjugada (VNC) 7-valente. Basándose en el año y medio de vigilancia tras la introducción de *Synflorix*TM, con una cobertura superior al 90% en el grupo de edad elegible para la vacuna, se observó una disminución en la incidencia de IPD debida a serotipos vacunales (consecuencia en gran parte de los cambios producidos en la enfermedad del serotipo 7F) sin un aumento concomitante en la incidencia de IPD debida a serotipos no vacunales, lo que produjo una disminución general en la incidencia de IPD en el grupo de edad diana en comparación con la incidencia informada durante el periodo precedente.

3. Datos de inmunogenicidad. **3.1 No inferioridad inmunitaria frente a la vacuna VNC 7-valente.** En un ensayo de comparación directa con la VNC 7-valente, se demostró la no inferioridad de la respuesta inmune de *Synflorix*TM 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 por ELISA (es decir, 0,20 µg/ml) un mes después de la tercera dosis de *Synflorix*TM, en comparación con un 79,0% y un 94,1% respectivamente, después de 3 dosis de VNC 7-valente. No está clara la relevancia clínica de estas diferencias, ya que un estudio clínico reveló que *Synflorix*TM era eficaz frente a la IPD causada por el serotipo 6B (véase la Tabla 1). El porcentaje de vacunados que alcanzaron el umbral para los serotipos 1, 5 y 7F en *Synflorix*TM fue por lo menos tan bueno como la respuesta de VNC 7-valente en conjunto frente a los 7 serotipos comunes. En el mismo estudio, la proporción de sujetos con respuestas funcionales de anticuerpos (títulos por OPA ≥8) a todos los serotipos incluidos en cada vacuna fue alta (>87,7%), a excepción del serotipo 1 para *Synflorix*TM luego de la vacunación primaria (65,7%). La administración de una cuarta dosis (dosis de refuerzo) en el segundo año de vida provocó una respuesta anamnésica de anticuerpos para todos los serotipos de la vacuna, lo que demuestra la inducción de memoria inmunitaria después de la serie primaria. También se demostró que *Synflorix*TM induce una respuesta inmunitaria al serotipo con reacción cruzada 19A con aumentos de 6,1 veces de GMC y GMT por OPA observados 1 mes luego de una dosis de refuerzo en comparación con las concentraciones previo al refuerzo.

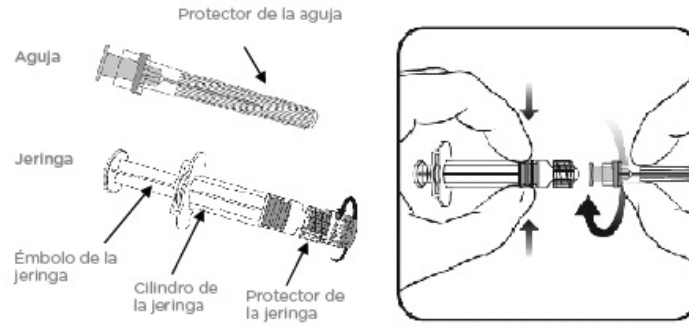
3.2 Inmunogenicidad en lactantes de 6 semanas a 6 meses de edad. Esquema primario de 3 dosis. La inmunogenicidad de *Synflorix*TM se ha evaluado en varios estudios clínicos realizados en África, Asia, Europa y Latinoamérica conforme a diferentes esquemas (6-10-14 semanas, 2-3-4, 3-4-5 o 2-4-6 meses de edad). En múltiples estudios clínicos, se administró una dosis de refuerzo. **Esquema primario de 2 dosis.** Un estudio clínico evaluó la inmunogenicidad de *Synflorix*TM después de un esquema de vacunación primario de 2 o 3 dosis. Aunque no hubo una diferencia significativa entre los dos grupos en los porcentajes de sujetos que alcanzaron un umbral de anticuerpos por ELISA, se observó un porcentaje más bajo de sujetos que alcanzó el umbral por OPA para algunos de los serotipos de la vacuna y en el serotipo de reactividad cruzada 19^a en los sujetos que recibieron inmunización primaria de 2 dosis. En ambos esquemas, se observó una respuesta de refuerzo indicativa de una exposición inmunológica previa en cada serotipo de la vacuna y el serotipo 19A. 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. Sin embargo, la relevancia clínica de estas observaciones todavía se desconoce. **Memoria inmunitaria.** Después de una sola dosis de provocación de *Synflorix*TM administrada durante el 4.º año de vida, el factor de aumento de GMC de anticuerpos por ELISA y de títulos medios geométricos (GMT) por OPA, de prevacunación a posvacunación, en los sujetos expuestos previamente a 2 y 3 dosis fue semejante e indicó una respuesta inmune anamnésica para todos los serotipos de la vacuna y el serotipo con reacción cruzada 19A. Se demostró que se produce respuesta inmune anamnésica frente a la proteína D con ambos esquemas.

3.3 Inmunogenicidad en lactantes y niños no vacunados ≥ 7 meses de edad (rescate). En los estudios en niños de 7 a 11 meses de edad no vacunados previamente (esquema 2+1) y niños de 12 meses o más hasta los 5 años de edad (esquema de 2 dosis), se observaron GMC de anticuerpos por ELISA y GMT por OPA similares o más altos para los serotipos de la vacuna y el serotipo con reacción cruzada 19A en comparación con la serie primaria de 3 dosis en lactantes. Se observó una respuesta inmunitaria similar en la proteína D en lactantes y niños de entre 2 y 5 años luego de una serie primaria de 3 dosis. **3.4 Inmunogenicidad en lactantes prematuros.** Se evaluó la inmunogenicidad de *Synflorix*TM en lactantes muy prematuros y lactantes prematuros (periodo de gestación de 27 a 30 semanas y de 31 a 36 semanas, respectivamente) y lactantes nacidos a término (3 dosis primarias a los 2, 4, 6 meses de edad y una dosis de refuerzo a los 15-18 meses de edad). Después de la vacunación primaria, la proporción de sujetos con concentraciones de anticuerpos por ELISA ≥ 0,20 µg/ml y títulos por OPA ≥ 8 fue similar para todos los serotipos de la vacuna, independiente de la madurez. Con respecto a los lactantes nacidos a término, se observó una inmunogenicidad similar a los grupos de prematuros, excepto por GMC más bajas de anticuerpos para los serotipos 4, 5 y 9V y el serotipo con reacción cruzada 19A, y GMT por OPA más bajas para el serotipo 5. Se demostró el desarrollo de memoria inmunitaria para todos los serotipos y el serotipo con reacción cruzada 19A un mes después de la dosis de refuerzo. **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. **CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS. Lista de excipientes.** Cloruro de sodio, agua para inyecciones. **Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este producto medicinal no debe mezclarse con otros medicamentos. **Período de validez.** La fecha de caducidad está indicada en la etiqueta y en el envase. *Synflorix*TM debe administrarse tan pronto como sea posible una vez retirado del refrigerador. Sin embargo, los datos de estabilidad generados indican que *Synflorix*TM 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. Una vez abierto el vial multidosis, se recomienda su uso inmediato. Si no se usa inmediatamente, la vacuna debe almacenarse en un refrigerador (entre +2 °C y +8 °C). Si no se usa en el plazo de 6 horas, debe desecharse. **Precauciones especiales de conservación.** 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 (vidrio de tipo I) para 1 dosis (0,5 ml) con tapón de émbolo (goma butílica) con o sin agujas. - En viales (vidrio de tipo I) para 1 dosis (0,5 ml) o 2 dosis (1 ml) con un tapón (goma butílica). **Instrucciones de uso/manipulación.** Suele observarse un depósito blanco fino con un sobrenadante incoloro transparente con el almacenamiento de la jeringa/vial. Esto no constituye un signo de deterioro. Antes de la administración, deberá examinarse visualmente el contenido de la jeringa/vial 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. Sujetando 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. No todas las presentaciones están disponibles en todos los países.

Synflorix es una marca comercial del Grupo de Compañías GlaxoSmithKline.

Version number: GDS013/IPI014/ Date: 24 de febrero de 2015
© [2014] GlaxoSmithKline Group of Companies

Manufacturer: GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
89, rue de l'Institut - 1330 Rixensart, Belgium
Tel: (32) 2 656 81 11 Fax: (32) 2 656 80 00