

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Synflorix suspensión inyectable en jeringa precargada  
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

Immunización activa frente a enfermedad invasora 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 de la enfermedad invasora en los diferentes grupos de edad así como la variabilidad epidemiológica de los serotipos 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. La primera dosis se puede administrar a partir de las seis semanas de edad. No obstante, la primera dosis se suele administrar a los dos meses de edad con un intervalo de al menos un mes entre las dosis. Se recomienda una dosis de recuerdo 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 al menos seis meses después de la última dosis de primovacunación (ver sección 5.1).

### Lactantes nacidos entre las semanas 27 y 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 al menos seis meses después de la última dosis de primovacunación (ver secciones 4.4 y 5.1).

### Lactantes mayores y niños no vacunados previamente

- lactantes de 7-11 meses de edad: La pauta 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 en el segundo año de vida con un intervalo de al menos 2 meses entre las dosis.
- niños de 12-23 meses 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. No se ha establecido la necesidad de una dosis de recuerdo después de esta pauta de inmunización (ver sección 4.4).
- niños de 2 a 5 años: 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 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  $\leq 28$  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.

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 o frente a *Haemophilus influenzae* no tipable. Synflorix no proporciona protección frente a otros microorganismos.

Como con otras vacunas, es posible que Synflorix no proteja a todos los individuos vacunados frente a la enfermedad neumocócica invasora u otitis media causada por los serotipos neumocócicos de la vacuna. Se espera que la protección frente a otitis media causada por los serotipos neumocócicos vacunales sea substancialmente más baja que la protección frente a la enfermedad invasora. Además, puesto que la otitis media es causada por muchos microorganismos diferentes a los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* presentes en la vacuna, se espera que la respuesta global frente a otitis media sea limitada (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 o a 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).

La respuesta inmune obtenida después de dos dosis de Synflorix en niños de 12-23 meses de edad es comparable a la respuesta obtenida después de tres dosis en lactantes (ver sección 5.1). La respuesta inmune frente a la dosis de recuerdo después de dos dosis en niños de 12-23 meses no ha sido evaluada, pero puede ser necesaria una dosis de recuerdo para asegurar una protección óptima individual.

Sin embargo, es posible que la pauta de 2 dosis en niños de 12-23 meses de edad con riesgo elevado de enfermedad neumocócica (tales como niños con anemia de células falciformes, asplenia, infección por VIH, enfermedad crónica o que están inmunodeprimidos) no sea suficiente para obtener una protección óptima. En estos niños, siempre que esté recomendado, se debe administrar una vacuna polisacárida antineumocócica 23-valente a la edad  $\geq 2$  años. 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. Sin embargo, los datos sugieren que el uso profiláctico de paracetamol podría reducir la respuesta inmune frente a Synflorix. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación, así como el impacto de otros antipiréticos diferentes a paracetamol en la respuesta inmune frente a Synflorix.

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 anti*Haemophilus 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 serogrupo C (conjugados CRM<sub>197</sub> y 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%). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. No se observó interferencia negativa con las vacunas antimeningocócicas conjugadas, independientemente de la proteína transportadora (conjugados con CRM<sub>197</sub> y TT). Se observó un aumento en la respuesta de anticuerpos al conjugado Hib-TT, y a los antígenos diftérico y tetánico.

##### 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**

En los ensayos clínicos se administraron más de 12.879 dosis de Synflorix a 4.595 niños sanos y a 137 lactantes prematuros como vacunación primaria. Además, 3.870 niños y 116 lactantes prematuros recibieron una dosis de recuerdo de Synflorix en el segundo año de vida.

También se evaluó la seguridad en 212 niños de 2 a 5 años no vacunados anteriormente, de los cuales 62 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 administración e irritabilidad, que ocurrieron después del 38,3% y 52,3% de todas las dosis, respectivamente. Después de la vacunación de recuerdo, estas reacciones adversas ocurrieron en el 52,6% y 55,4% 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 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 31 % de los lactantes menores de 12 meses y en más de un 60 % en los niños mayores de 12 meses de edad.

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.

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  $<1/1.000$ )

#### Trastornos del sistema inmunológico

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

#### 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 febriles y no febriles

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Apnea en niños prematuros de  $\leq 28$  semanas de gestación (ver sección 4.4).

#### Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: diarrea, vómitos

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raros: erupción, urticaria

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: dolor, enrojecimiento, hinchazón en el lugar de inyección, fiebre  $\geq 38$  °C rectal (en menores de 2 años)

Frecuentes: induración en el lugar de inyección, fiebre  $>39$  °C rectal (en menores de 2 años), fiebre  $\geq 38$ °C rectal (entre 2 y 5 años de edad)

Poco frecuentes: hematoma, hemorragia y nódulo en el lugar de la inyección, fiebre  $>40$  °C rectal\* (en menores de 2 años), fiebre  $>39$ °C (entre 2 y 5 años de edad)

\* notificadas después de la vacunación de recuerdo de la pauta de primovacuna

### **4.9 Sobredosis**

No se han notificado casos de sobredosis.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: vacunas antineumocócicas, código ATC: J07AL52

#### 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 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).

1. Enfermedad neumocócica invasora (que incluye sepsis, meningitis, neumonía bacteriémica y bacteriemia)

No se ha estudiado la eficacia protectora de Synflorix frente a ENI. Tal y como recomienda la OMS, la evaluación de la eficacia potencial frente a ENI se ha basado 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). También se han medido 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 Syflorix 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 1). 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 µg/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. Se desconoce la relevancia clínica de estas diferencias.

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 1: 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 % ≥ 0,20µg/ml (Prevenar 7-valente menos SYNFLORIX)		
	N	%	N	%	%	96,5%IC	
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 primovacación) 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.

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 10 serotipos vacunales, lo que demuestra la inducción de memoria inmunológica después de la tercera dosis de la serie de primovacunación.

## 2. Otitis Media Aguda (OMA)

En un amplio ensayo clínico de eficacia frente a otitis media neumocócica (POET), aleatorizado y doble ciego, llevado a cabo en la República Checa y en Eslovaquia, 4.968 lactantes recibieron una 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 tipospecífica 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). 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).

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.

## 3. Datos adicionales de inmunogenicidad

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

#### *Pauta de primovacunación 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 primovacunación de dos dosis*

La inmunogenicidad de Synflorix tras la administración de una pauta de primovacunación de 2 dosis en sujetos menores de 6 meses de edad fue evaluada en dos estudios clínicos.

En el primer estudio, en un análisis post-hoc, se comparó la inmunogenicidad de Synflorix dos meses después de la administración de la segunda dosis con la de Prevenar 7-valente y el porcentaje de sujetos con concentración de anticuerpos  $\geq 0,2$   $\mu\text{g/ml}$  (ELISA) se mantuvo dentro del mismo rango para cada uno de los serotipos comunes a ambas vacunas, con la excepción de los serotipos 6B (64,1% en el caso de Synflorix y 30,7% en el caso de Prevenar 7-valente) y 18C (87,1% en el caso de Synflorix y 97,6% en el caso de Prevenar 7-valente). Las GMCs de anticuerpos fueron similares en

ambos grupos, a excepción de algunos serotipos para los que las respuestas fueron superiores (6B) o inferiores (4, 9V y 18C) en el grupo vacunado con Synflorix. Asimismo, el porcentaje de sujetos que alcanzó títulos OPA  $\geq 8$  y las GMT de OPA dos meses después de la dosis 2 se mantuvieron dentro del mismo rango para cada uno de los serotipos comunes a ambas vacunas, a excepción del 6B y el 19F, para los cuales las respuestas fueron superiores en el grupo vacunado con Synflorix.

En el segundo estudio, se comparó la inmunogenicidad de Synflorix después de administrar dos o tres dosis de la vacuna. A pesar de que no hubo una diferencia significativa entre los dos grupos en el porcentaje de sujetos con concentración de anticuerpos  $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$  (ELISA), el porcentaje de sujetos para los serotipos 6B y 23F fue menor que para el resto de serotipos (Tabla 2 y Tabla 3). 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 (Tabla 2 y Tabla 3). 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 2: 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	$\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ (ELISA)					
	Post pauta de primovacunación			Post vacunación de recuerdo		
	%	95% IC		%	95% IC	
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

**Table 3: 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	$\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ (ELISA)					
	Post pauta de primovacunación			Post vacunación de recuerdo		
	%	95% IC		%	95% IC	
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

Al realizar el seguimiento del segundo estudio, se demostró la persistencia de anticuerpos en sujetos de 36 a 46 meses de edad que habían recibido una pauta de primovacunación de dos dosis seguida de una dosis de recuerdo; al menos un 83,7% de los sujetos continuaron siendo seropositivos para los serotipos vacunales. 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. La administración de una única dosis de Synflorix durante el cuarto año de vida (dosis de exposición), en los sujetos primovacunados con dos dosis indujo unas GMCs de anticuerpos ELISA al medirse a los 7-10 días tras la exposición similares a las de los sujetos primovacunados con tres dosis. Estos niveles fueron superiores a los observados en sujetos no primovacunados sometidos a la dosis de exposición. El aumento de las GMCs de anticuerpos ELISA y de las GMTs de OPA producido tras la vacunación fue similar en los sujetos primovacunados con dos dosis y en los sujetos primovacunados con tres dosis. Estos resultados indican la existencia de memoria inmunológica en los sujetos primovacunados para todos los serotipos vacunales.

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.

#### Lactantes mayores y niños no vacunados previamente

Las respuestas inmunes en niños mayores no vacunados anteriormente se evaluaron en dos ensayos clínicos.

Un ensayo clínico evaluó la vacunación en niños de 7-11 meses, de 12-23 meses y de 2 a 5 años. En el grupo de 7-11 meses, los niños 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 con Synflorix 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.

La respuesta inmune obtenida después de dos dosis de Synflorix en niños de 12-23 meses de edad fue comparable a la respuesta después de tres dosis en lactantes, excepto para los serotipos 18C y 19F para los que las respuestas fueron mayores en los niños de 12-23 meses. No se ha establecido la necesidad de una dosis de recuerdo después de dos dosis en niños de 12-23 meses.

En el grupo de 2 a 5 años, en el que los niños recibieron 1 dosis de Synflorix, las GMCs de anticuerpos ELISA para 6 de los 10 serotipos vacunales fueron similares a las alcanzadas después de una pauta de vacunación de 3 dosis en lactantes, mientras que en 4 de los 10 serotipos vacunales (1, 5, 14 y 23F) fueron menores que las alcanzadas después de una pauta de vacunación de 3 dosis en lactantes. Las GMTs de OPA fueron similares o mayores tras una única dosis que con una pauta primaria de 3 dosis en lactantes, excepto para el serotipo 5.

El segundo 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 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. 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), 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  $\geq 8$  para todos los serotipos vacunales, 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 y 9V 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 todos los serotipos, 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, 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  $\geq 8$  para todos los serotipos vacunales.

### **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 sódico  
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**

3 años

## 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.

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

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.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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.

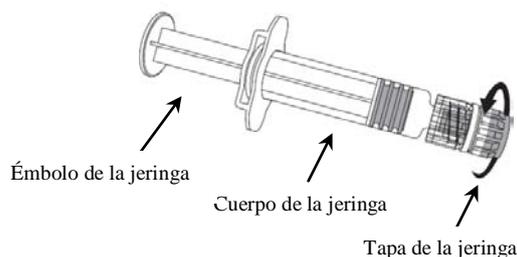
Se debe inspeccionar visualmente el contenido de la jeringa precargada tanto antes como después de agitar para observar si existe alguna sustancia extraña y/o variación de aspecto físico antes de su administración. En caso de que se observe alguna de estas circunstancias, desechar la vacuna.

Se debe dejar que la vacuna alcance la temperatura ambiente antes de su uso.

La vacuna debe agitarse bien antes de su uso.

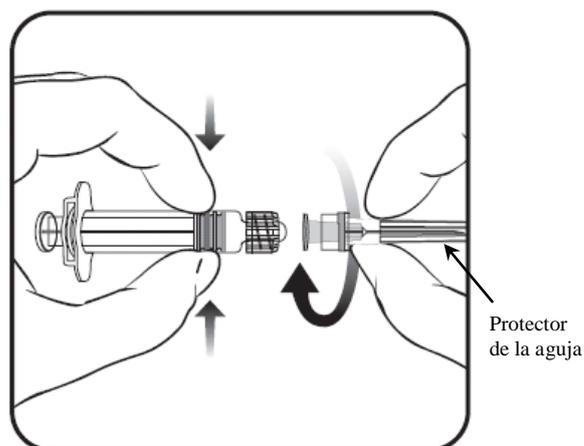
### Instrucciones para la administración de la vacuna que se presenta en una jeringa precargada

1. Desenrosque la tapa de la jeringa girándola en sentido antihorario sujetando el **cuerpo** de la jeringa con una mano (evite sostener el émbolo de la jeringa).



2. Inserte la aguja en la jeringa y a continuación, gírela en sentido horario hasta que se bloquee.

3. Quite el protector de la aguja; en algunas ocasiones puede resultar un poco difícil.



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**

EU/1/09/508/001  
EU/1/09/508/002  
EU/1/09/508/003  
EU/1/09/508/004  
EU/1/09/508/005  
EU/1/09/508/010

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

Fecha de la primera autorización: 30/03/2009

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

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

## 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 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 de la enfermedad invasora en los diferentes grupos de edad así como la variabilidad epidemiológica de los serotipos 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 lactante consiste en tres dosis. La primera dosis se puede administrar a partir de las seis semanas de edad. No obstante, la primera dosis se suele administrar a los dos meses de edad con un intervalo de al menos un mes entre las dosis. Se recomienda una dosis de recuerdo 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 al menos seis meses después de la última dosis de primovacunación (ver sección 5.1).

### Lactantes nacidos entre las semanas 27 y 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 al menos seis meses después de la última dosis de primovacunación (ver secciones 4.4 y 5.1).

### Lactantes mayores y niños no vacunados previamente

- lactantes de 7-11 meses de edad: La pauta 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 en el segundo año de vida con un intervalo de al menos 2 meses entre las dosis.
- niños de 12-23 meses 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. No se ha establecido la necesidad de una dosis de recuerdo después de esta pauta de inmunización (ver sección 4.4).
- niños de 2 a 5 años: 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 24 meses.

### 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 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  $\leq 28$  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.

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 o frente a *Haemophilus influenzae* no tipable. Synflorix no proporciona protección frente a otros microorganismos.

Como con otras vacunas, es posible que Synflorix no proteja a todos los individuos vacunados frente a la enfermedad neumocócica invasora u otitis media causada por los serotipos neumocócicos de la vacuna. Se espera que la protección frente a otitis media causada por los serotipos neumocócicos vacunales sea substancialmente más baja que la protección frente a la enfermedad invasora. Además, puesto que la otitis media es causada por muchos microorganismos diferentes a los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* presentes en la vacuna, se espera que la respuesta global frente a otitis media sea limitada (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 o a 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).

La respuesta inmune obtenida después de dos dosis de Synflorix en niños de 12-23 meses de edad es comparable a la respuesta obtenida después de tres dosis en lactantes (ver sección 5.1). La respuesta inmune frente a la dosis de recuerdo después de dos dosis en niños de 12-23 meses no ha sido evaluada, pero puede ser necesaria una dosis de recuerdo para asegurar una protección óptima individual.

Sin embargo, es posible que la pauta de 2 dosis en niños de 12-23 meses de edad con riesgo elevado de enfermedad neumocócica (tales como niños con anemia de células falciformes, asplenia, infección por VIH, enfermedad crónica o que están inmunodeprimidos) no sea suficiente para obtener una protección óptima. En estos niños, siempre que esté recomendado, se debe administrar una vacuna polisacárida antineumocócica 23-valente a la edad  $\geq 2$  años. 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. Sin embargo, los datos sugieren que el uso profiláctico de paracetamol podría reducir la respuesta inmune frente a Synflorix. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación, así como el impacto de otros antipiréticos diferentes a paracetamol en la respuesta inmune frente a Synflorix.

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 anti*Haemophilus 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 serogrupo C (conjugados CRM<sub>197</sub> y 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%). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. No se observó interferencia negativa con las vacunas antimeningocócicas conjugadas, independientemente de la proteína transportadora (conjugados con CRM<sub>197</sub> y TT). Se observó un aumento en la respuesta de anticuerpos al conjugado Hib-TT, y a los antígenos diftérico y tetánico.

##### 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**

En los ensayos clínicos se administraron más de 12.879 dosis de Synflorix a 4.595 niños sanos y a 137 lactantes prematuros como vacunación primaria. Además, 3.870 niños y 116 lactantes prematuros recibieron una dosis de recuerdo de Synflorix en el segundo año de vida.

También se evaluó la seguridad en 212 niños de 2 a 5 años no vacunados anteriormente, de los cuales 62 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 administración e irritabilidad, que ocurrieron después del 38,3% y 52,3% de todas las dosis, respectivamente. Después de la vacunación de recuerdo, estas reacciones adversas ocurrieron en el 52,6% y 55,4% 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 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 31 % de los lactantes menores de 12 meses y en más de un 60 % en los niños mayores de 12 meses de edad.

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.

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  $<1/1.000$ )

#### Trastornos del sistema inmunológico

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

#### 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 febriles y no febriles

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Apnea en niños prematuros de  $\leq 28$  semanas de gestación (ver sección 4.4).

#### Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: diarrea, vómitos

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raros: erupción, urticaria

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: dolor, enrojecimiento, hinchazón en el lugar de inyección, fiebre  $\geq 38$  °C rectal (en menores de 2 años)

Frecuentes: induración en el lugar de inyección, fiebre  $>39$  °C rectal (en menores de 2 años), fiebre  $\geq 38$ °C rectal (entre 2 y 5 años de edad)

Poco frecuentes: hematoma, hemorragia y nódulo en el lugar de la inyección, fiebre  $>40$  °C rectal\* (en menores de 2 años), fiebre  $>39$  °C (entre 2 y 5 años de edad)

\* notificadas después de la vacunación de recuerdo de la pauta de primovacuna

### **4.9 Sobredosis**

No se han notificado casos de sobredosis.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: vacunas antineumocócicas, código ATC: J07AL52

#### 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 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).

1. Enfermedad neumocócica invasora (que incluye sepsis, meningitis, neumonía bacteriémica y bacteriemia)

No se ha estudiado la eficacia protectora de Synflorix frente a ENI. Tal y como recomienda la OMS, la evaluación de la eficacia potencial frente a ENI se ha basado 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). También se han medido 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 Syflorix 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 1). 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 µg/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. Se desconoce la relevancia clínica de estas diferencias.

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

Anticuerpo	SYNFLORIX		Prevenar 7-valente		Diferencia en $\% \geq 0,20$ µg/ml (Prevenar 7-valente menos SYNFLORIX)		
	N	%	N	%	%	96,5%IC	
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 primovacación) 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  $\geq 8$  un mes después de la tercera dosis. La diferencia entre ambas vacunas en términos de porcentaje de sujetos con el título OPA  $\geq 8$  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  $\geq 8$  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.

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 10 serotipos vacunales, lo que demuestra la inducción de memoria inmunológica después de la tercera dosis de la serie de primovacunación.

## 2. Otitis Media Aguda (OMA)

En un amplio ensayo clínico de eficacia frente a otitis media neumocócica (POET), aleatorizado y doble ciego, llevado a cabo en la República Checa y en Eslovaquia, 4.968 lactantes recibieron una 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 tipospecífica 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). 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).

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.

## 3. Datos adicionales de inmunogenicidad

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

#### *Pauta de primovacunación de tres dosis*

Un total de ocho ensayos, 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 ensayos 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 primovacunación de dos dosis*

La inmunogenicidad de Synflorix tras la administración de una pauta de primovacunación de 2 dosis en sujetos menores de 6 meses de edad fue evaluada en dos ensayos clínicos.

En el primer estudio, en un análisis post-hoc, se comparó la inmunogenicidad de Synflorix dos meses después de la administración de la segunda dosis con la de Prevenar 7-valente. El porcentaje de sujetos con concentración de anticuerpos  $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$  (ELISA) se mantuvo dentro del mismo rango para cada uno de los serotipos comunes a ambas vacunas, con la excepción de los serotipos 6B (64,1% en el caso de Synflorix y 30,7% en el caso de Prevenar 7-valente) y 18C (87,1% en el caso de Synflorix y 97,6% en el caso de Prevenar 7-valente). Las GMCs de anticuerpos fueron similares en ambos grupos, a

excepción de algunos serotipos para los que las respuestas fueron superiores (6B) o inferiores (4, 9V y 18C) en el grupo vacunado con Synflorix. Asimismo, el porcentaje de sujetos que alcanzó títulos OPA  $\geq 8$  y las GMT de OPA dos meses después de la dosis 2 se mantuvieron dentro del mismo rango para cada uno de los serotipos comunes a ambas vacunas, a excepción del 6B y el 19F, para los cuales las respuestas fueron superiores en el grupo vacunado con Synflorix.

En el segundo estudio, se comparó la inmunogenicidad de Synflorix después de administrar dos o tres dosis de la vacuna. A pesar de que no hubo una diferencia significativa entre los dos grupos en el porcentaje de sujetos con concentración de anticuerpos  $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$  (ELISA), el porcentaje de sujetos para los serotipos 6B y 23F fue menor que para el resto de serotipos (Tabla 2 y Tabla 3). 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 (Tabla 2 y Tabla 3). 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 2: 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	$\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ (ELISA)					
	Post pauta de primovacunación			Post vacunación de recuerdo		
	%	95% IC		%	95% IC	
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

**Table 3: 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	$\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ (ELISA)					
	Post pauta de primovacunación			Post vacunación de recuerdo		
	%	95% IC		%	95% IC	
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

Al realizar el seguimiento del segundo estudio, se demostró la persistencia de anticuerpos en sujetos de 36 a 46 meses de edad que habían recibido una pauta de primovacunaación de dos dosis seguida de una dosis de recuerdo; al menos un 83,7% de los sujetos continuaron siendo seropositivos para los serotipos vacunales. En sujetos que habían recibido una pauta de primovacunaación de tres dosis seguida de una dosis de recuerdo, al menos un 96,5% de los sujetos continuaron siendo seropositivos para los serotipos vacunales. La administración de una única dosis de Synflorix durante el cuarto año de vida (dosis de exposición) en los sujetos primovacunaados con dos dosis indujo unas GMCs de anticuerpos ELISA al medirse a los 7-10 días tras la exposición similares a las de los sujetos primovacunaados con tres dosis. Estos niveles fueron superiores a los observados en sujetos no primovacunaados sometidos a la dosis de exposición. El aumento de las GMCs de anticuerpos ELISA y de las GMTs de OPA producido tras la vacunaación fue similar en los sujetos primovacunaados con dos dosis y en los sujetos primovacunaados con tres dosis. Estos resultados indican la existencia de memoria inmunológica en los sujetos primovacunaados para todos los serotipos vacunales.

Se desconocen las consecuencias clínicas de la inferioridad de las respuestas inmunes posteriores a la primovacunaación y a la vacunaación de recuerdo al administrar la pauta de primovacunaación de dos dosis.

#### Lactantes mayores y niños no vacunados previamente

Las respuestas inmunes en niños mayores no vacunados anteriormente se evaluaron en dos ensayos clínicos.

Un ensayo clínico evaluó la vacunaación en niños de 7-11 meses, de 12-23 meses y de 2 a 5 años. En el grupo de 7-11 meses, los niños recibieron 2 dosis de vacunaación primaria seguidas de una dosis de recuerdo durante el segundo año de vida. Las respuestas inmunes después de la dosis de recuerdo con Synflorix 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.

La respuesta inmune obtenida después de dos dosis de Synflorix en niños de 12-23 meses de edad fue comparable a la respuesta después de tres dosis en lactantes, excepto para los serotipos 18C y 19F para los que las respuestas fueron mayores en los niños de 12-23 meses. No se ha establecido la necesidad de una dosis de recuerdo después de dos dosis en niños de 12-23 meses.

En el grupo de 2 a 5 años, en el que los niños recibieron 1 dosis de Synflorix, las GMCs de anticuerpos ELISA para 6 de los 10 serotipos vacunales fueron similares a las alcanzadas después de una pauta de vacunaación de 3 dosis en lactantes, mientras que en 4 de los 10 serotipos vacunales (1, 5, 14 y 23F) fueron menores que las alcanzadas después de una pauta de vacunaación de 3 dosis en lactantes. Las GMTs de OPA fueron similares o mayores tras una única dosis que con una pauta primaria de 3 dosis en lactantes, excepto para el serotipo 5.

El segundo 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 que las observadas un mes después de una pauta primaria de vacunaación de 3 dosis. La proporción de sujetos con una concentración de anticuerpos ELISA  $\geq 0,20 \mu\text{g}/\text{m l}$  o un título OPA  $\geq 8$  para cada serotipo vacunal fue comparable o mayor en el grupo catch-up que en los lactantes primovacunaados con 3 dosis.

No se ha investigado la persistencia a largo plazo de anticuerpos después de la administración de una serie de primovacunaación en lactantes y una dosis de recuerdo o después de la primovacunaación 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 primovacunaación 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 primovacunaación 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. 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), 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  $\geq 8$  para todos los serotipos vacunales, 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 y 9V 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 todos los serotipos, 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, 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  $\geq 8$  para todos los serotipos vacunales.

### **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 sódico  
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**

3 años

#### **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.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

0,5 ml de suspensión inyectable en un vial (de vidrio Tipo I) con tapón (goma butilo). Envases de 1, 10 ó 100.

0,5 ml de suspensión inyectable en un vial (de plástico) con tapón (de plástico). Envases de 1.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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.

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 antes de su administración. 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.

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**

EU/1/09/508/006

EU/1/09/508/007

EU/1/09/508/008

EU/1/09/508/000

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

Fecha de la primera autorización: 30/03/2009

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

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

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Synflorix suspensión inyectable en envase multidosis  
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

Es un envase multidosis. Para consultar el número de dosis por vial, ver sección 6.5.

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 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 de la enfermedad invasora en los diferentes grupos de edad así como la variabilidad epidemiológica de los serotipos 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. La primera dosis se puede administrar a partir de las seis semanas de edad. No obstante, la primera dosis se suele administrar a los dos meses de edad con un intervalo de al menos un mes entre las dosis.

Se recomienda una dosis de recuerdo 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 al menos seis meses después de la última dosis de primovacunación (ver sección 5.1).

### Lactantes nacidos entre las semanas 27 y 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 al menos seis meses después de la última dosis de primovacunación (ver secciones 4.4 y 5.1).

### Lactantes mayores y niños no vacunados previamente

- lactantes de 7-11 meses de edad: La pauta 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 en el segundo año de vida con un intervalo de al menos 2 meses entre las dosis.
- niños de 12-23 meses 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. No se ha establecido la necesidad de una dosis de recuerdo después de esta pauta de inmunización (ver sección 4.4).
- niños de 2 a 5 años: 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 24 meses.

### 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 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  $\leq 28$  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.

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 o frente a *Haemophilus influenzae* no tipable. Synflorix no proporciona protección frente a otros microorganismos.

Como con otras vacunas, es posible que Synflorix no proteja a todos los individuos vacunados frente a la enfermedad neumocócica invasora u otitis media causada por los serotipos neumocócicos de la vacuna. Se espera que la protección frente a otitis media causada por los serotipos neumocócicos vacunales sea substancialmente más baja que la protección frente a la enfermedad invasora. Además, puesto que la otitis media es causada por muchos microorganismos diferentes a los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* presentes en la vacuna, se espera que la respuesta global frente a otitis media sea limitada (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 o a 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).

La respuesta inmune obtenida después de dos dosis de Synflorix en niños de 12-23 meses de edad es comparable a la respuesta obtenida después de tres dosis en lactantes (ver sección 5.1). La respuesta inmune frente a la dosis de recuerdo después de dos dosis en niños de 12-23 meses no ha sido evaluada, pero puede ser necesaria una dosis de recuerdo para asegurar una protección óptima individual.

Sin embargo, es posible que la pauta de 2 dosis en niños de 12-23 meses de edad con riesgo elevado de enfermedad neumocócica (tales como niños con anemia de células falciformes, asplenia, infección por VIH, enfermedad crónica o que están inmunodeprimidos) no sea suficiente para obtener una protección óptima. En estos niños, siempre que esté recomendado, se debe administrar una vacuna polisacárida antineumocócica 23-valente a la edad  $\geq 2$  años. 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. Sin embargo, los datos sugieren que el uso profiláctico de paracetamol podría reducir la respuesta inmune frente a Synflorix. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación, así como el impacto de otros antipiréticos diferentes a paracetamol en la respuesta inmune frente a Synflorix.

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 anti*Haemophilus 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 serogrupo C (conjugados CRM<sub>197</sub> y 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%). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. No se observó interferencia negativa con las vacunas antimeningocócicas conjugadas, independientemente de la proteína transportadora (conjugados con CRM<sub>197</sub> y TT). Se observó un aumento en la respuesta de anticuerpos al conjugado Hib-TT, y a los antígenos diftérico y tetánico.

##### 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**

En los ensayos clínicos se administraron más de 12.879 dosis de Synflorix a 4.595 niños sanos y a 137 lactantes prematuros como vacunación primaria. Además, 3.870 niños y 116 lactantes prematuros recibieron una dosis de recuerdo de Synflorix en el segundo año de vida.

También se evaluó la seguridad en 212 niños de 2 a 5 años no vacunados anteriormente, de los cuales 62 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 administración e irritabilidad, que ocurrieron después del 38,3% y 52,3% de todas las dosis, respectivamente. Después de la vacunación de recuerdo, estas reacciones adversas ocurrieron en el 52,6% y 55,4% 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 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 31 % de los lactantes menores de 12 meses y en más de un 60 % en los niños mayores de 12 meses de edad.

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.

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  $<1/1.000$ )

#### Trastornos del sistema inmunológico

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

#### 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 febriles y no febriles

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Apnea en niños prematuros de  $\leq 28$  semanas de gestación (ver sección 4.4).

#### Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: diarrea, vómitos

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raros: erupción, urticaria

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: dolor, enrojecimiento, hinchazón en el lugar de inyección, fiebre  $\geq 38$  °C rectal (en menores de 2 años)

Frecuentes: induración en el lugar de inyección, fiebre  $>39$  °C rectal (en menores de 2 años), fiebre  $\geq 38$ °C rectal (entre 2 y 5 años de edad)

Poco frecuentes: hematoma, hemorragia y nódulo en el lugar de la inyección, fiebre  $>40$  °C rectal\* (en menores de 2 años), fiebre  $>39$ °C (entre 2 y 5 años de edad)

\* notificadas después de la vacunación de recuerdo de la pauta de primovacuna

### **4.9 Sobredosis**

No se han notificado casos de sobredosis.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: vacunas antineumocócicas, código ATC: J07AL52

#### 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 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).

1. Enfermedad neumocócica invasora (que incluye sepsis, meningitis, neumonía bacteriémica y bacteriemia)

No se ha estudiado la eficacia protectora de Synflorix frente a ENI. Tal y como recomienda la OMS, la evaluación de la eficacia potencial frente a ENI se ha basado en la comparación de las respuestas inmunes frente a los siete serotipos comunes entre Synflorix y otra vacuna antineumocócica conjugada para la que previamente evaluó la eficacia (es decir, Prevenar 7-valente). También se han medido 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 Syflorix 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 1). 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 µg/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. Se desconoce la relevancia clínica de estas diferencias.

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

Anticuerpo	SYNFLORIX		Prevenar 7-valente		Diferencia en % $\geq 0,20$ µg/ml (Prevenar 7-valente menos SYNFLORIX)		
	N	%	N	%	%	96,5%IC	
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 primovacunación) 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  $\geq 8$  un mes después de la tercera dosis. La diferencia entre ambas vacunas en términos de porcentaje de sujetos con el título OPA  $\geq 8$  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  $\geq 8$  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.

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 10 serotipos vacunales, lo que demuestra la inducción de memoria inmunológica después de la tercera dosis de la serie de primovacunación.

## 2. Otitis Media Aguda (OMA)

En un amplio ensayo clínico de eficacia frente a otitis media neumocócica (POET), aleatorizado y doble ciego, llevado a cabo en la República Checa y en Eslovaquia, 4.968 lactantes recibieron una 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). 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).

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.

## 3. Datos adicionales de inmunogenicidad

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

#### *Pauta de primovacunación 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 primovacunación de dos dosis*

La inmunogenicidad de Synflorix tras la administración de una pauta de primovacunación de 2 dosis en sujetos menores de 6 meses de edad fue evaluada en dos estudios clínicos.

En el primer estudio, en un análisis post-hoc, se comparó la inmunogenicidad de Synflorix dos meses después de la administración de la segunda dosis con la de Prevenar 7-valente. El porcentaje de sujetos con concentración de anticuerpos  $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$  (ELISA) se mantuvo dentro del mismo rango para cada uno de los serotipos comunes a ambas vacunas, con la excepción de los serotipos 6B (64,1% en el caso de Synflorix y 30,7% en el caso de Prevenar 7-valente) y 18C (87,1% en el caso de Synflorix y 97,6% en el caso de Prevenar 7-valente). Las GMCs de anticuerpos fueron similares en ambos grupos, a

excepción de algunos serotipos para los que las respuestas fueron superiores (6B) o inferiores (4, 9V y 18C) en el grupo vacunado con Synflorix. Asimismo, el porcentaje de sujetos que alcanzó títulos OPA  $\geq 8$  y las GMT de OPA dos meses después de la dosis 2 se mantuvieron dentro del mismo rango para cada uno de los serotipos comunes a ambas vacunas, a excepción del 6B y el 19F, para los cuales las respuestas fueron superiores en el grupo vacunado con Synflorix.

En el segundo estudio, se comparó la inmunogenicidad de Synflorix después de administrar dos o tres dosis de la vacuna. A pesar de que no hubo una diferencia significativa entre los dos grupos en el porcentaje de sujetos con concentración de anticuerpos  $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$  (ELISA), el porcentaje de sujetos para los serotipos 6B y 23F fue menor que para el resto de serotipos (Tabla 2 y Tabla 3). 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) 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 (Tabla 2 y Tabla 3). 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 2: 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	$\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ (ELISA)					
	Post pauta de primovacunación			Post vacunación de recuerdo		
	%	95% IC		%	95% IC	
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

**Table 3: 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	$\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ (ELISA)					
	Post pauta de primovacunación			Post vacunación de recuerdo		
	%	95% IC		%	95% IC	
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

Al realizar el seguimiento del segundo estudio, se demostró la persistencia de anticuerpos en sujetos de 36 a 46 meses de edad que habían recibido una pauta de primovacunación de dos dosis seguida de

una dosis de recuerdo; al menos un 83,7% de los sujetos continuaron siendo seropositivos para los serotipos vacunales. 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. La administración de una única dosis de Synflorix durante el cuarto año de vida (dosis de exposición) en los sujetos primovacunados con dos dosis indujo unas GMCs de anticuerpos ELISA al medirse a los 7-10 días tras la exposición similares a las de los sujetos primovacunados con tres dosis. Estos niveles fueron superiores a los observados en sujetos no primovacunados sometidos a la dosis de exposición. El aumento de las GMCs de anticuerpos ELISA y de las GMTs de OPA producido tras la vacunación fue similar en los sujetos primovacunados con dos dosis y en los sujetos primovacunados con tres dosis. Estos resultados indican la existencia de memoria inmunológica en los sujetos primovacunados para todos los serotipos vacunales.

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.

#### Lactantes mayores y niños no vacunados previamente

Las respuestas inmunes en niños mayores no vacunados anteriormente se evaluaron en dos ensayos clínicos.

Un ensayo clínico evaluó la vacunación en niños de 7-11 meses, de 12-23 meses y de 2 a 5 años. En el grupo de 7-11 meses, los niños 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 con Synflorix 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.

La respuesta inmune obtenida después de dos dosis de Synflorix en niños de 12-23 meses de edad fue comparable a la respuesta después de tres dosis en lactantes, excepto para los serotipos 18C y 19F para los que las respuestas fueron mayores en los niños de 12-23 meses. No se ha establecido la necesidad de una dosis de recuerdo después de dos dosis en niños de 12-23 meses.

En el grupo de 2 a 5 años, en el que los niños recibieron 1 dosis de Synflorix, las GMCs de anticuerpos ELISA para 6 de los 10 serotipos vacunales fueron similares a las alcanzadas después de una pauta de vacunación de 3 dosis en lactantes, mientras que en 4 de los 10 serotipos vacunales (1, 5, 14 y 23F) fueron menores que las alcanzadas después de una pauta de vacunación de 3 dosis en lactantes. Las GMTs de OPA fueron similares o mayores tras una única dosis que con una pauta primaria de 3 dosis en lactantes, excepto para el serotipo 5.

El segundo 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 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  $\geq 0,20 \mu\text{g}/\text{m l}$  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. 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), 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  $\geq 8$  para todos los serotipos vacunales, 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 y 9V 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 todos los serotipos, 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, 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  $\geq 8$  para todos los serotipos vacunales

#### **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 sódico  
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**

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.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

1 ml de suspensión inyectable en vial (de vidrio Tipo I) de 2 dosis con tapón (goma butilo). Envase de 100.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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.

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 antes de su administración. 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**

EU/1/09/508/009

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

Fecha de la primera autorización: 30/03/2009

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

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

**ANEXO II**

- A. FABRICANTES DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS BIOLÓGICOS Y  
TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN  
RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
  
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

A. FABRICANTES DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS BIOLÓGICOS Y TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes de los principios activos biológicos

GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Parc de la Noire Epine  
rue Flemming  
B-1300 Wavre  
Bélgica

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.  
89, rue de l'Institut  
BE-1330 Rixensart  
Bélgica

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.  
HU-2100 Gödöllő  
Táncsics Mihály út 82  
Hungría

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.  
89, rue de l'Institut  
BE-1330 Rixensart  
Bélgica

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

• **OTRAS CONDICIONES**

*Sistema de Farmacovigilancia*

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que el Sistema de Farmacovigilancia incluido en el Módulo 1.8.1 de la Autorización de Comercialización, esté instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

*Plan de Gestión de Riesgos*

El TAC se compromete a realizar los estudios y las actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo con la versión 3 del Plan de Gestión de Riesgos (PGR) incluida en el Módulo 1.8.2 de la Solicitud de Autorización de Comercialización y cualquier actualización posterior del PGR acordada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

De acuerdo con la Directriz del CHMP de Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado se debe presentar junto con el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, se debe presentar un PGR actualizado:

- Cuando se reciba nueva información que pueda afectar a las especificaciones de seguridad vigentes, al Plan de Farmacovigilancia o a las actividades de minimización de riesgos
- Dentro de los 60 días siguientes a la consecución de un hito importante (farmavogilancia o minimización de riesgos)
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

Liberación oficial de los lotes: de conformidad con el artículo 114 de la Directiva 2001/83/EC modificada, la liberación oficial de los lotes será realizada por un laboratorio estatal o uno designado a tal efecto.

ANEXO III  
ETIQUETADO Y PROSPECTO

## A. ETIQUETADO

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**  
**JERINGA PRECARGADA CON O SIN AGUJA, ENVASE DE 1, 10**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Synflorix suspensión inyectable en jeringa precargada  
Vacuna conjugada antineumocócica de polisacáridos (adsorbida)

**2. PRINCIPIOS ACTIVOS**

Cada dosis de 0,5 ml contiene 1 microgramo de polisacárido de los serotipos 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 y 23F, y 3 microgramos de los serotipos 4, 18C y 19F.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Cloruro sódico  
Agua para preparaciones inyectables

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Suspensión inyectable

1 jeringa precargada  
1 dosis (0,5 ml)

10 jeringas precargadas  
10 dosis (0,5 ml)

1 jeringa precargada + 1 aguja  
1 dosis (0,5 ml)

10 jeringas precargadas + 10 agujas  
10 x 1 dosis (0,5 ml)

1 jeringa precargada + 2 agujas  
1 dosis (0,5 ml)

50 jeringas precargadas  
50 dosis (0,5 ml)

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento  
Vía intramuscular  
Se debe dejar que la vacuna alcance la temperatura ambiente antes de su uso.  
Agitar bien antes de usar

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera  
No congelar  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADO DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

Eliminación de acuerdo con la normativa local.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/09/508/001 – envase de 1 sin aguja  
EU/1/09/508/002 – envase de 10 sin aguja  
EU/1/09/508/003 – envase de 1 con aguja  
EU/1/09/508/004 – envase de 10 con 10 agujas  
EU/1/09/508/005 – envase de 1 con 2 agujas  
EU/1/09/508/010 – envase de 50 sin aguja

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DE LA JERINGA PRECARGADA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Synflorix suspensión inyectable en jeringa precargada  
IM

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

1 dosis (0,5 ml)

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR  
VIAL (DE VIDRIO TIPO I), ENVASE DE 1, 10, 100**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Synflorix suspensión inyectable  
Vacuna conjugada antineumocócica de polisacáridos (adsorbida)

**2. PRINCIPIOS ACTIVOS**

Cada dosis de 0,5 ml contiene 1 microgramo de polisacárido de los serotipos 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 y 23F, y 3 microgramos de los serotipos 4, 18C y 19F.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Cloruro sódico  
Agua para preparaciones inyectables

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Suspensión inyectable

1 vial  
1 dosis (0,5 ml)

10 viales  
10 x 1 dosis (0,5 ml)

100 viales  
100 x 1 dosis (0,5 ml)

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento  
Vía intramuscular  
Se debe dejar que la vacuna alcance la temperatura ambiente antes de su uso.  
Agitar bien antes de usar

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera  
No congelar  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADO DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

Eliminación de acuerdo con la normativa local.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/09/508/006 – envase de 1  
EU/1/09/508/007 – envase de 10  
EU/1/09/508/008 – envase de 100

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.**

**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR  
VIAL (COPOLÍMERO DE CICLO-OLEFINA), ENVASE DE 1**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Synflorix suspensión inyectable  
Vacuna conjugada antineumocócica de polisacáridos (adsorbida)

**2. PRINCIPIOS ACTIVOS**

Cada dosis de 0,5 ml contiene 1 microgramo de polisacárido de los serotipos 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 y 23F, y 3 microgramos de los serotipos 4, 18C y 19F.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Cloruro sódico  
Agua para preparaciones inyectables

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Suspensión inyectable

1 vial  
1 dosis (0,5 ml)

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento  
Vía intramuscular  
Se debe dejar que la vacuna alcance la temperatura ambiente antes de su uso.  
Agitar bien antes de usar

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE  
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera  
No congelar  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADO DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

Eliminación de acuerdo con la normativa local.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/09/508/000 – envase de 1

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Synflorix suspensión inyectable  
IM

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

1 dosis (0,5 ml)

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR  
VIAL MULTIDOSIS (2 DOSIS), ENVASE DE 100**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Synflorix suspensión inyectable en envase multidosis  
Vacuna conjugada antineumocócica de polisacáridos (adsorbida)

**2. PRINCIPIOS ACTIVOS**

Cada dosis de 0,5 ml contiene 1 microgramo de polisacárido de los serotipos 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 y 23F, y 3 microgramos de los serotipos 4, 18C y 19F.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Cloruro sódico  
Agua para preparaciones inyectables

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Suspensión inyectable  
100 viales MULTIDOSIS (2 dosis por vial – 0,5 ml por dosis)

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento  
Vía intramuscular  
Se debe dejar que la vacuna alcance la temperatura ambiente antes de su uso.  
Agitar bien antes de usar

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera

No congelar  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz  
**Utilizar en las 6 horas siguientes a la primera apertura del vial**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADO DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

Eliminación de acuerdo con la normativa local.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/09/508/009

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL MULTIDOSIS (2 DOSIS)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Synflorix suspensión inyectable  
IM

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

2 dosis (0,5 ml por dosis)

**6. OTROS**

## B. PROSPECTO

## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

### **Synflorix suspensión inyectable en jeringa precargada** Vacuna conjugada antineumocócica de polisacáridos (adsorbida)

#### **Lea todo el prospecto detenidamente antes que su hijo reciba esta vacuna.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Esta vacuna se le ha recetado a su hijo y no debe dársela a otras personas.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre su hijo es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es Synflorix y para qué se utiliza
2. Antes de que su hijo reciba Synflorix
3. Cómo se administra Synflorix
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Synflorix
6. Información adicional

## **1. QUÉ ES SYNFLORIX Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

Synflorix es una vacuna conjugada antineumocócica. Su médico o enfermera inyectarán esta vacuna a su hijo.

**Se utiliza para ayudar a proteger a su hijo a partir de 6 semanas hasta 5 años de edad frente:** a una bacteria llamada “*Streptococcus pneumoniae*”. Esta bacteria puede causar enfermedades graves incluyendo meningitis, sepsis o bacteriemia (bacterias en el torrente sanguíneo) o infección de oído y neumonía.

#### **Cómo funciona la vacuna**

Synflorix ayuda a que su cuerpo genere sus propios anticuerpos. Los anticuerpos forman una parte del sistema inmune que protegerá a su hijo de estas enfermedades.

## **2. ANTES DE QUE SU HIJO RECIBA SYNFLORIX**

#### **No se debe administrar Synflorix si:**

- su hijo ha tenido anteriormente una reacción alérgica (es hipersensible) al principio activo, o a cualquiera de los demás componentes de esta vacuna (enumerados en la Sección 6). Los signos de una reacción alérgica pueden incluir erupción de la piel con picor, dificultad para respirar e hinchazón de la cara o la lengua.
- su hijo tiene una infección grave con fiebre alta (superior a 38 °C). Si esto le ocurre a su hijo debe retrasarse la vacunación hasta que su hijo se sienta mejor. Una infección de poca importancia, como un resfriado no debe ser un problema para la vacunación. No obstante, dígaselo a su médico primero.

No se debe administrar Synflorix a su hijo si se encuentra en cualquiera de las circunstancias anteriores. Si no está seguro, dígaselo a su médico o farmacéutico antes de que su hijo reciba Synflorix.

### **Tenga especial cuidado con Synflorix:**

Antes de usar esta vacuna compruebe con su médico o farmacéutico si:

- su hijo tiene algún problema hemorrágico o se hace cardenales con facilidad.

Al igual que todas las vacunas, Synflorix puede no proteger completamente a todos los niños vacunados.

Synflorix sólo protegerá frente a las infecciones causadas por las bacterias para las que se ha desarrollado la vacuna.

Los niños con un sistema inmune debilitado (por ejemplo debido a una infección por VIH) podrían no beneficiarse completamente de Synflorix.

Si no está seguro, hable con su médico o farmacéutico antes de usar Synflorix.

### **Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si su hijo está utilizando otro medicamento o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta, o ha recibido recientemente cualquier otra vacuna. Puede que Synflorix no funcione tan bien si su hijo está tomando medicamentos que afecten al sistema inmune para combatir una infección.

Synflorix se puede administrar al mismo tiempo que otras vacunas infantiles como vacunas frente a difteria, tétanos, pertussis (tos ferina), *Haemophilus influenzae* tipo b, polio oral o inactivada, hepatitis B, triple vírica (paperas, rubéola y sarampión), varicela, vacunas orales antirrotavirus y vacunas conjugadas frente al meningococo del serogrupo C. Se utilizará un sitio de inyección diferente para cada una de las vacunas.

Su médico podría recomendarle que dé a su hijo paracetamol u otros medicamentos que bajen la fiebre antes de usar Synflorix. Esto puede ayudar a disminuir alguno de los efectos adversos de Synflorix. Sin embargo, si su hijo toma paracetamol, puede no obtenerse una protección tan buena frente a enfermedades neumocócicas.

### **Información importante sobre algunos de los componentes de Synflorix**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

## **3. CÓMO SE ADMINISTRA SYNFLORIX**

### **Cómo usar la vacuna**

Synflorix se inyecta siempre en un músculo. Generalmente en el muslo o en la parte superior del brazo.

### **Cuánto se usa**

Generalmente su hijo recibirá un ciclo de 4 inyecciones de acuerdo con las recomendaciones oficiales pero el profesional sanitario puede emplear un esquema de vacunación diferente. Es importante seguir las instrucciones del médico o de la enfermera para completar el ciclo de inyecciones.

- Cada inyección se administrará al menos con un mes de diferencia, excepto la última, que se administrará al menos seis meses después de la tercera inyección.
- La primera inyección puede administrarse a partir de la edad de 6 semanas.
- Le informarán de cuándo debe volver su hijo para su próxima inyección.

Lactantes prematuros

Su hijo recibirá tres inyecciones con un intervalo de al menos un mes de diferencia entre cada dosis. Su hijo recibirá una inyección adicional (de recuerdo) al menos seis meses después de la última inyección.

Los lactantes de 7 a 11 meses de edad recibirán 2 inyecciones. Cada inyección se administrará con, al menos, un mes de diferencia. Se administrará una tercera inyección durante el segundo año de vida al menos con dos meses de diferencia.

Los niños de 12 meses a 5 años recibirán 2 inyecciones. Cada inyección se administrará con, al menos, dos meses de diferencia.

### **Si su hijo pierde una inyección**

Si su hijo pierde una inyección, es importante que usted pida otra cita. De esta forma usted y su médico podrán hablar acerca de los pasos que han de darse para proteger a su hijo.

## **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, Synflorix puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Los siguientes efectos adversos pueden ocurrir con este medicamento:

**Muy frecuentes** (pueden ocurrir en más de 1 de cada 10 dosis de la vacuna)

- dolor, enrojecimiento e hinchazón del lugar donde se administra la inyección
- temperatura alta, de 38 °C o superior (fiebre)
- somnolencia
- irritabilidad
- pérdida de apetito.

**Frecuentes** (pueden ocurrir en hasta 1 de cada 10 dosis de la vacuna)

- endurecimiento del lugar donde se administra la inyección.

**Poco frecuentes** (pueden ocurrir en hasta 1 de cada 100 dosis de la vacuna)

- aparición de coágulos sanguíneos, sangrado o pequeños bultos donde se administra la inyección
- diarrea o malestar (vómitos)
- llanto no habitual
- paradas temporales de la respiración (apnea) si su hijo ha nacido prematuro (a las 28 semanas de gestación o antes).

**Raras** (pueden ocurrir en hasta 1 de cada 1.000 dosis de la vacuna)

- convulsiones sin temperatura elevada o debidos a temperatura elevada (fiebre)
- erupción, urticaria, reacciones alérgicas como erupción de la piel o alergias

Las dosis de recuerdo de Synflorix pueden aumentar el riesgo de efectos adversos.

Para niños mayores de 12 meses, el riesgo de dolor en el lugar de la inyección puede incrementarse con la edad.

En niños muy prematuros (nacidos a las 28 semanas de gestación o antes) los periodos entre respiraciones pueden ser más largos de lo normal durante los 2-3 días posteriores a la vacunación.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

## 5. CONSERVACIÓN DE SYNFLORIX

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

- No utilice Synflorix después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
- Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
- No congelar.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de Synflorix

- Los principios activos son:

Una dosis de 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

- Los demás componentes son: cloruro de sodio y agua para preparaciones inyectables

### Aspecto del producto y contenido del envase

- Suspensión inyectable en jeringa precargada
- Synflorix es una suspensión turbia de color blanco.
- Synflorix está disponible en envases de 1, 10 ó 50 jeringas precargadas con o sin agujas.
- Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

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

Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

GlaxoSmithKline s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

**Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

**България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
ул. Димитър Манов бл.10  
София 1408  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36-1-2255300

**Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 2 22 00 11 11  
czmail@gsk.com

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd  
Tel: + 356 21 238131

**Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
[dk-info@gsk.com](mailto:dk-info@gsk.com)

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)30 69 38 100  
nlinfo@gsk.com

**Deutschland**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Tel: + 49 (0)89 360448701  
produkt.info@gsk.com

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00  
firmapost@gsk.no

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: +372 667 6900  
estonia@gsk.com

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.  
Tel: + 43 1 970 75-0  
at.info@gsk.com

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline A.E.B.E.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**Polska**

GSK Commercial Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (22) 576 9000

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 902 202 700  
es-ci@gsk.com

**Portugal**

GlaxoSmithKline, Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: + 351 21 412 95 00  
FI.PT@gsk.com

**France**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44  
diam@gsk.com

**România**

GlaxoSmithKline (GSK) SRL  
Tel: + 40 (0)21 3028 208

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00  
medical.x.si@gsk.com

**Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.  
Sími: +354 530 3700

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 2 48 26 11 11

recepacia.sk@gsk.com

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel:+ 39 04 59 21 81 11

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30  
Finland.tuoteinfo@gsk.com

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 89 95 01

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
lv-epasts@gsk.com

**United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK  
Tel: + 44 (0)808 100 9997  
customercontactuk@gsk.com

**Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel. +370 5 264 90 00  
info.lt@gsk.com

**Este prospecto ha sido aprobado en**

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

-----  
Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:

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.

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 del aspecto físico antes de su administración. 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.

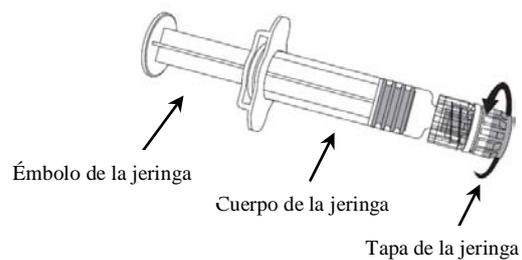
La vacuna está destinada únicamente para su administración por vía intramuscular. No administrar por vía intravascular.

Si se administra Synflorix junto con otras vacunas, deben usarse diferentes lugares de inyección.

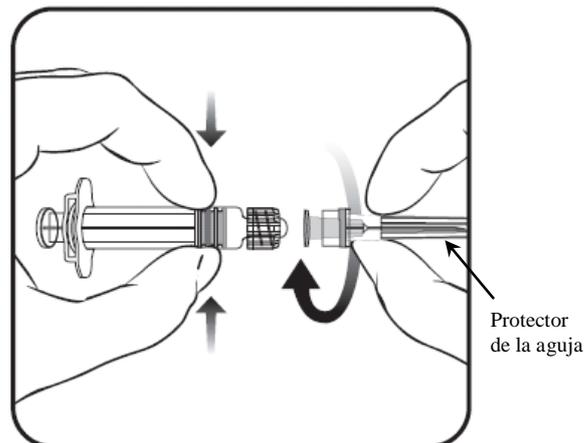
Synflorix no se debe mezclar con otras vacunas. En caso de extraerse una dosis de vacuna con una jeringa inyectable, la aguja empleada para la extracción se debe sustituir por una aguja adecuada para su administración intramuscular.

## Instrucciones para la administración de la vacuna que se presenta en una jeringa precargada

1. Desenrosque la tapa de la jeringa girándola en sentido antihorario sujetando el **cuerpo** de la jeringa con una mano (evite sostener el émbolo de la jeringa).



2. Inserte la aguja en la jeringa y a continuación, gírela en sentido horario hasta que se bloquee.
3. Quite el protector de la aguja; en algunas ocasiones puede resultar un poco difícil.



La eliminación del producto no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

### Synflorix suspensión inyectable

Vacuna conjugada antineumocócica de polisacáridos (adsorbida)

#### **Lea todo el prospecto detenidamente antes que su hijo reciba esta vacuna.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Esta vacuna se le ha recetado a su hijo y no debe dársela a otras personas.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre su hijo es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es Synflorix y para qué se utiliza
2. Antes de que su hijo reciba Synflorix
3. Cómo se administra Synflorix
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Synflorix
6. Información adicional

### **1. QUÉ ES SYNFLORIX Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

Synflorix es una vacuna conjugada antineumocócica. Su médico o enfermera inyectarán esta vacuna a su hijo.

**Se utiliza para ayudar a proteger a su hijo a partir de 6 semanas hasta 5 años de edad frente:** a una bacteria llamada “*Streptococcus pneumoniae*”. Esta bacteria puede causar enfermedades graves incluyendo meningitis, sepsis o bacteriemia (bacterias en el torrente sanguíneo) o infección de oído y neumonía.

#### **Cómo funciona la vacuna**

Synflorix ayuda a que su cuerpo genere sus propios anticuerpos. Los anticuerpos forman una parte del sistema inmune que protegerá a su hijo de estas enfermedades.

### **2. ANTES DE QUE SU HIJO RECIBA SYNFLORIX**

#### **No se debe administrar Synflorix si:**

- su hijo ha tenido anteriormente una reacción alérgica (es hipersensible) al principio activo, o a cualquiera de los demás componentes de esta vacuna (enumerados en la Sección 6). Los signos de una reacción alérgica pueden incluir erupción de la piel con picor, dificultad para respirar e hinchazón de la cara o la lengua.
- su hijo tiene una infección grave con fiebre alta (superior a 38 °C). Si esto le ocurre a su hijo debe retrasarse la vacunación hasta que su hijo se sienta mejor. Una infección de poca importancia, como un resfriado no debe ser un problema para la vacunación. No obstante, dígaselo a su médico primero.

No se debe administrar Synflorix a su hijo si se encuentra en cualquiera de las circunstancias anteriores. Si no está seguro, dígaselo a su médico o farmacéutico antes de que su hijo reciba Synflorix.

### **Tenga especial cuidado con Synflorix:**

Antes de usar esta vacuna compruebe con su médico o farmacéutico si:

- su hijo tiene algún problema hemorrágico o se hace cardenales con facilidad.

Al igual que todas las vacunas, Synflorix puede no proteger completamente a todos los niños vacunados.

Synflorix sólo protegerá frente a las infecciones causadas por las bacterias para las que se ha desarrollado la vacuna.

Los niños con un sistema inmune debilitado (por ejemplo debido a una infección por VIH) podrían no beneficiarse completamente de Synflorix.

Si no está seguro, hable con su médico o farmacéutico antes de usar Synflorix.

### **Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si su hijo está utilizando otro medicamento o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta, o ha recibido recientemente cualquier otra vacuna. Puede que Synflorix no funcione tan bien si su hijo está tomando medicamentos que afecten al sistema inmune para combatir una infección.

Synflorix se puede administrar al mismo tiempo que otras vacunas infantiles como vacunas frente a difteria, tétanos, pertussis (tos ferina), *Haemophilus influenzae* tipo b, polio oral o inactivada, hepatitis B, triple vírica (paperas, rubéola y sarampión), varicela, vacunas orales antirrotavirus y vacunas conjugadas frente al meningococo del serogrupo C. Se utilizará un sitio de inyección diferente para cada una de las vacunas.

Su médico podría recomendarle que dé a su hijo paracetamol u otros medicamentos que bajen la fiebre antes de usar Synflorix. Esto puede ayudar a disminuir alguno de los efectos adversos de Synflorix. Sin embargo, si su hijo toma paracetamol, puede no obtenerse una protección tan buena frente a enfermedades neumocócicas.

### **Información importante sobre algunos de los componentes de Synflorix**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

## **3. CÓMO SE ADMINISTRA SYNFLORIX**

### **Cómo usar la vacuna**

Synflorix se inyecta siempre en un músculo. Generalmente en el muslo o en la parte superior del brazo.

### **Cuánto se usa**

Generalmente su hijo recibirá un ciclo de 4 inyecciones de acuerdo con las recomendaciones oficiales pero el profesional sanitario puede emplear un esquema de vacunación diferente. Es importante seguir las instrucciones del médico o de la enfermera para completar el ciclo de inyecciones.

- Cada inyección se administrará al menos con un mes de diferencia, excepto la última, que se administrará al menos seis meses después de la tercera inyección.
- La primera inyección puede administrarse a partir de la edad de 6 semanas.
- Le informarán de cuándo debe volver su hijo para su próxima inyección.

Lactantes prematuros

Su hijo recibirá tres inyecciones con un intervalo de al menos un mes de diferencia entre cada dosis. Su hijo recibirá una inyección adicional (de recuerdo) al menos seis meses después de la última inyección.

Los lactantes de 7 a 11 meses de edad recibirán 2 inyecciones. Cada inyección se administrará con, al menos, un mes de diferencia. Se administrará una tercera inyección durante el segundo año de vida al menos con dos meses de diferencia.

Los niños de 12 meses a 5 años recibirán 2 inyecciones. Cada inyección se administrará con, al menos, dos meses de diferencia.

### **Si su hijo pierde una inyección**

Si su hijo pierde una inyección, es importante que usted pida otra cita. De esta forma usted y su médico podrán hablar acerca de los pasos que han de darse para proteger a su hijo.

## **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, Synflorix puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Los siguientes efectos adversos pueden ocurrir con este medicamento:

**Muy frecuentes** (pueden ocurrir en más de 1 de cada 10 dosis de la vacuna)

- dolor, enrojecimiento e hinchazón del lugar donde se administra la inyección
- temperatura alta, de 38 °C o superior (fiebre)
- somnolencia
- irritabilidad
- pérdida de apetito.

**Frecuentes** (pueden ocurrir en hasta 1 de cada 10 dosis de la vacuna)

- endurecimiento del lugar donde se administra la inyección.

**Poco frecuentes** (pueden ocurrir en hasta 1 de cada 100 dosis de la vacuna)

- aparición de coágulos sanguíneos, sangrado o pequeños bultos donde se administra la inyección
- diarrea o malestar (vómitos)
- llanto no habitual
- paradas temporales de la respiración (apnea) si su hijo ha nacido prematuro (a las 28 semanas de gestación o antes).

**Raras** (pueden ocurrir en hasta 1 de cada 1.000 dosis de la vacuna)

- convulsiones sin temperatura elevada o debidos a temperatura elevada (fiebre)
- erupción, urticaria, reacciones alérgicas como erupción de la piel o alergias

Las dosis de recuerdo de Synflorix pueden aumentar el riesgo de efectos adversos.

Para niños mayores de 2 años, el riesgo de dolor en el lugar de la inyección puede incrementarse con la edad.

En niños muy prematuros (nacidos a las 28 semanas de gestación o antes) los periodos entre respiraciones pueden ser más largos de lo normal durante los 2-3 días posteriores a la vacunación.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

## 5. CONSERVACIÓN DE SYNFLORIX

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

- No utilice Synflorix después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
- Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
- No congelar.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de Synflorix

- Los principios activos son:

Una dosis de 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

- Los demás componentes son: cloruro de sodio y agua para preparaciones inyectables

### Aspecto del producto y contenido del envase

- Suspensión inyectable
- Synflorix es una suspensión turbia de color blanco.
- Synflorix está disponible en envases de 1, 10 ó 100 viales.
- Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

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

Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

GlaxoSmithKline s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

**Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

**България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
ул. Димитър Манов бл.10  
София 1408  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36-1-2255300

**Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 2 22 00 11 11  
czmail@gsk.com

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd  
Tel: + 356 21 238131

**Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
[dk-info@gsk.com](mailto:dk-info@gsk.com)

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)30 69 38 100  
nlinfo@gsk.com

**Deutschland**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Tel: + 49 (0)89 360448701  
produkt.info@gsk.com

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00  
firmapost@gsk.no

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: +372 667 6900  
estonia@gsk.com

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.  
Tel: + 43 1 970 75-0  
at.info@gsk.com

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline A.E.B.E.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**Polska**

GSK Commercial Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (22) 576 9000

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 902 202 700  
es-ci@gsk.com

**Portugal**

GlaxoSmithKline, Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: + 351 21 412 95 00  
FI.PT@gsk.com

**France**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44  
diam@gsk.com

**România**

GlaxoSmithKline (GSK) SRL  
Tel: + 40 (0)21 3028 208

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00  
medical.x.si@gsk.com

**Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.  
Sími: +354 530 3700

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 2 48 26 11 11

recepacia.sk@gsk.com

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel:+ 39 04 59 21 81 11

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30  
Finland.tuoteinfo@gsk.com

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 89 95 01

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
lv-epasts@gsk.com

**United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK  
Tel: + 44 (0)808 100 9997  
customercontactuk@gsk.com

**Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel. +370 5 264 90 00  
info.lt@gsk.com

**Este prospecto ha sido aprobado en**

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

-----  
Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:

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.

Se debe inspeccionar visualmente el contenido del vial tanto antes como después de agitar para observar si existe alguna sustancia extraña y/o variación del aspecto físico antes de su administración. 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.

La vacuna está destinada únicamente para su administración por vía intramuscular. No administrar por vía intravascular.

Si se administra Synflorix junto con otras vacunas, deben usarse diferentes lugares de inyección.

Synflorix no se debe mezclar con otras vacunas. En caso de extraerse una dosis de vacuna con una jeringa inyectable, la aguja empleada para la extracción se debe sustituir por una aguja adecuada para su administración intramuscular.

La eliminación del producto no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

### **Synflorix suspensión inyectable en envase multidosis** Vacuna conjugada antineumocócica de polisacáridos (adsorbida)

#### **Lea todo el prospecto detenidamente antes que su hijo reciba esta vacuna.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Esta vacuna se le ha recetado a su hijo y no debe dársela a otras personas.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre su hijo es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es Synflorix y para qué se utiliza
2. Antes de que su hijo reciba Synflorix
3. Cómo se administra Synflorix
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Synflorix
6. Información adicional

## **1. QUÉ ES SYNFLORIX Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

Synflorix es una vacuna conjugada antineumocócica. Su médico o enfermera inyectarán esta vacuna a su hijo.

**Se utiliza para ayudar a proteger a su hijo a partir de 6 semanas hasta 5 años de edad frente a una bacteria llamada “Streptococcus pneumoniae”.** Esta bacteria puede causar enfermedades graves incluyendo meningitis, sepsis o bacteriemia (bacterias en el torrente sanguíneo) o infección de oído y neumonía.

#### **Cómo funciona la vacuna**

Synflorix ayuda a que su cuerpo genere sus propios anticuerpos. Los anticuerpos forman una parte del sistema inmune que protegerá a su hijo de estas enfermedades.

## **2. ANTES DE QUE SU HIJO RECIBA SYNFLORIX**

#### **No se debe administrar Synflorix si:**

- su hijo ha tenido anteriormente una reacción alérgica (es hipersensible) al principio activo, o a cualquiera de los demás componentes de esta vacuna (enumerados en la Sección 6). Los signos de una reacción alérgica pueden incluir erupción de la piel con picor, dificultad para respirar e hinchazón de la cara o lengua.
- su hijo tiene una infección grave con fiebre alta (superior a 38° C). Si esto le ocurre a su hijo debe retrasarse la vacunación hasta que su hijo se sienta mejor. Una infección de poca importancia, como un resfriado no debe ser un problema para la vacunación. No obstante, dígaselo a su médico primero.

No se debe administrar Synflorix a su hijo si se encuentra en cualquiera de las circunstancias anteriores. Si no está seguro, dígaselo a su médico o farmacéutico antes de que su hijo reciba Synflorix.

### **Tenga especial cuidado con Synflorix:**

Antes de usar esta vacuna compruebe con su médico o farmacéutico si:

- su hijo tiene algún problema hemorrágico o se hace cardenales con facilidad.

Al igual que todas las vacunas, Synflorix puede no proteger completamente a todos los niños vacunados.

Synflorix sólo protegerá frente a las infecciones causadas por las bacterias para las que se ha desarrollado la vacuna.

Los niños con un sistema inmune debilitado (por ejemplo debido a una infección por VIH) podrían no beneficiarse completamente de Synflorix.

Si no está seguro, hable con su médico o farmacéutico antes de usar Synflorix.

### **Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si su hijo está utilizando otro medicamento o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta, o ha recibido recientemente cualquier otra vacuna. Puede que Synflorix no funcione tan bien si su hijo está tomando medicamentos que afecten al sistema inmune para combatir una infección.

Synflorix se puede administrar al mismo tiempo que otras vacunas infantiles como vacunas frente a difteria, tétanos, pertussis (tos ferina), *Haemophilus influenzae* tipo b, polio oral o inactivada, hepatitis B, triple vírica (paperas, rubéola y sarampión), varicela, vacunas orales antirrotavirus y vacunas conjugadas frente al meningococo del serogrupo C. Se utilizará un sitio de inyección diferente para cada una de las vacunas.

Su médico podría recomendarle que dé a su hijo paracetamol u otros medicamentos que bajen la fiebre antes de usar Synflorix. Esto puede ayudar a disminuir alguno de los efectos adversos de Synflorix. Sin embargo, si su hijo toma paracetamol, puede no obtenerse una protección tan buena frente a enfermedades neumocócicas.

### **Información importante sobre algunos de los componentes de Synflorix**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

## **3. CÓMO SE ADMINISTRA SYNFLORIX**

### **Cómo usar la vacuna**

Synflorix se inyecta siempre en un músculo. Generalmente en el muslo o en la parte superior del brazo.

### **Cuánto se usa**

Generalmente su hijo recibirá un ciclo de 4 inyecciones de acuerdo con las recomendaciones oficiales pero el profesional sanitario puede emplear un esquema de vacunación diferente. Es importante seguir las instrucciones del médico o de la enfermera para completar el ciclo de inyecciones.

- Cada inyección se administrará al menos con un mes de diferencia, excepto la última, que se administrará al menos seis meses después de la tercera inyección.
- La primera inyección puede administrarse a partir de la edad de 6 semanas.
- Le informarán de cuándo debe volver su hijo para su próxima inyección.

Lactantes prematuros

Su hijo recibirá tres inyecciones con un intervalo de al menos un mes de diferencia entre cada dosis. Su hijo recibirá una inyección adicional (de recuerdo) al menos seis meses después de la última inyección.

Los lactantes de 7 a 11 meses de edad recibirán 2 inyecciones. Cada inyección se administrará con, al menos, un mes de diferencia. Se administrará una tercera inyección durante el segundo año de vida al menos con dos meses de diferencia.

Los niños de 12 meses a 5 años recibirán 2 inyecciones. Cada inyección se administrará con, al menos, dos meses de diferencia.

### **Si su hijo pierde una inyección**

Si su hijo pierde una inyección, es importante que usted pida otra cita. De esta forma usted y su médico podrán hablar acerca de los pasos que han de darse para proteger a su hijo.

## **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, Synflorix puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Los siguientes efectos adversos pueden ocurrir con este medicamento:

**Muy frecuentes** (pueden ocurrir en más de 1 de cada 10 dosis de la vacuna)

- dolor, enrojecimiento e hinchazón del lugar donde se administra la inyección
- temperatura alta, de 38° C o superior (fiebre)
- somnolencia
- irritabilidad
- pérdida de apetito.

**Frecuentes** (pueden ocurrir en hasta 1 de cada 10 dosis de la vacuna)

- endurecimiento del lugar donde se administra la inyección.

**Poco frecuentes** (pueden ocurrir en hasta 1 de cada 100 dosis de la vacuna)

- aparición de coágulos sanguíneos, sangrado o pequeños bultos donde se administra la inyección
- diarrea o malestar (vómitos)
- llanto no habitual
- paradas temporales de la respiración (apnea) si su hijo ha nacido prematuro (a las 28 semanas de gestación o antes).

**Raras** (pueden ocurrir en hasta 1 de cada 1.000 dosis de la vacuna)

- convulsiones sin temperatura elevada o debidos a temperatura elevada (fiebre)
- erupción, urticaria, reacciones alérgicas como erupción de la piel o alergias

Las dosis de recuerdo de Synflorix pueden aumentar el riesgo de efectos adversos.

Para niños mayores de 2 años, el riesgo de dolor en el lugar de la inyección puede incrementarse con la edad.

En niños muy prematuros (nacidos a las 28 semanas de gestación o antes) los periodos entre respiraciones pueden ser más largos de lo normal durante los 2-3 días posteriores a la vacunación.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

## 5. CONSERVACIÓN DE SYNFLORIX

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

- No utilice Synflorix después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
- Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
- No congelar.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de Synflorix

- Los principios activos son:

Una dosis de 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

- Los demás componentes son: cloruro de sodio y agua para preparaciones inyectables

### Aspecto del producto y contenido del envase

- Suspensión inyectable en envase multidosis
- Synflorix es una suspensión turbia de color blanco.
- Synflorix está disponible en viales de 2 dosis en envases de 100.

### Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

GlaxoSmithKline s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

**Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

**България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
ул. Димитър Манов бл.10  
София 1408  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36-1-2255300

**Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 2 22 00 11 11  
czmail@gsk.com

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd  
Tel: + 356 21 238131

**Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)30 69 38 100  
nlinfo@gsk.com

**Deutschland**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Tel: + 49 (0)89 360448701  
produkt.info@gsk.com

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00  
firmapost@gsk.no

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: +372 667 6900  
estonia@gsk.com

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.  
Tel: + 43 1 970 75-0  
at.info@gsk.com

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline A.E.B.E.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**Polska**

GSK Commercial Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (22) 576 9000

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 902 202 700  
es-ci@gsk.com

**Portugal**

GlaxoSmithKline, Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: + 351 21 412 95 00  
FI.PT@gsk.com

**France**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44  
diam@gsk.com

**România**

GlaxoSmithKline (GSK) SRL  
Tel: + 40 (0)21 3028 208

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00  
medical.x.si@gsk.com

**Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.  
Sími: +354 530 3700

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 2 48 26 11 11  
recepacia.sk@gsk.com

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel:+ 39 04 59 21 81 11

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30  
Finland.tuoteinfo@gsk.com

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 89 95 01

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
lv-epasts@gsk.com

**United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK  
Tel: + 44 (0)808 100 9997  
customercontactuk@gsk.com

**Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel. +370 5 264 90 00  
info.lt@gsk.com

**Este prospecto ha sido aprobado en**

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

---

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:

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.

Se debe inspeccionar visualmente el contenido del vial tanto antes como después de agitar para observar si existe alguna sustancia extraña y/o variación del aspecto físico antes de su administración. 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. 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.

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 vacuna está destinada únicamente para su administración por vía intramuscular. No administrar por vía intravascular.

Si se administra Synflorix junto con otras vacunas, deben usarse diferentes lugares de inyección.

Synflorix no se debe mezclar con otras vacunas. En caso de extraerse una dosis de vacuna con una jeringa inyectable, la aguja empleada para la extracción se debe sustituir por una aguja adecuada para su administración intramuscular.

La eliminación del producto no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.