

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Synflorix suspensión inyectable en jeringa precargada
Synflorix suspensión inyectable
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 ^{1,2}	1 microgramo
Polisacárido del serotipo neumocócico 4 ^{1,2}	3 microgramos
Polisacárido del serotipo neumocócico 5 ^{1,2}	1 microgramo
Polisacárido del serotipo neumocócico 6B ^{1,2}	1 microgramo
Polisacárido del serotipo neumocócico 7F ^{1,2}	1 microgramo
Polisacárido del serotipo neumocócico 9V ^{1,2}	1 microgramo
Polisacárido del serotipo neumocócico 14 ^{1,2}	1 microgramo
Polisacárido del serotipo neumocócico 18C ^{1,3}	3 microgramos
Polisacárido del serotipo neumocócico 19F ^{1,4}	3 microgramos
Polisacárido del serotipo neumocócico 23F ^{1,2}	1 microgramo

¹ adsorbido en fosfato de aluminio 0,5 miligramos de Al³⁺

² conjugado con proteína D (derivada de *Haemophilus influenzae* no tipable) como proteína transportadora 9-16 microgramos

³ conjugado con toxoide tetánico como proteína transportadora 5-10 microgramos

⁴ 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 invasiva, neumonía y otitis media aguda causada por *Streptococcus pneumoniae* en lactantes y niños a partir de las 6 semanas hasta los 5 años de edad. Ver secciones 4.4 y 5.1 para información acerca de la protección frente a serotipos neumocócicos específicos.

El empleo de Synflorix se debe determinar de acuerdo con las recomendaciones oficiales, teniendo en cuenta el impacto sobre las enfermedades neumocócicas en los diferentes grupos de edad así como la variabilidad epidemiológica en las diferentes áreas geográficas.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Las pautas de inmunización con Synflorix deben basarse en las recomendaciones oficiales.

Lactantes de 6 semanas a 6 meses de edad

Pauta de primovacunación de tres dosis

La pauta de inmunización recomendada para asegurar una protección óptima consiste en cuatro dosis, cada una de 0,5 ml. La pauta de primovacunación en lactantes consiste en tres dosis, siendo la primera dosis administrada habitualmente a los 2 meses de edad con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. La primera dosis se puede administrar a partir de las 6 semanas de edad. Se recomienda una dosis de recuerdo (cuarta) al menos seis meses después de la última dosis de primovacunación que se podría administrar a partir de los 9 meses de edad (preferiblemente entre los 12 y los 15 meses de edad) (ver secciones 4.4 y 5.1).

Pauta de primovacunación de dos dosis

Cuando Synflorix se administra como parte de un programa rutinario de inmunización infantil, se puede utilizar una pauta de inmunización de tres dosis, de 0,5 ml cada una. La primera dosis se podría administrar a partir de las 6 semanas de edad, la segunda dosis, dos meses más tarde y la tercera dosis (de recuerdo) al menos 6 meses después a partir de los 9 meses de edad (preferiblemente, entre los 12 y los 15 meses de edad) (ver sección 5.1).

Recién nacidos prematuros (nacidos entre las semanas 27-36 de gestación)

En lactantes prematuros de al menos 27 semanas de gestación, la pauta de inmunización recomendada consiste en cuatro dosis, de 0,5 ml cada una. La pauta de primovacunación consiste en tres dosis. La primera dosis se administra a los dos meses de edad y las siguientes con un intervalo de al menos un mes entre las dosis. Se recomienda una dosis de recuerdo (cuarta) al menos seis meses después de la última dosis de primovacunación (ver secciones 4.4 y 5.1).

Lactantes y niños ≥ 7 meses de edad no vacunados

- Lactantes de 7-11 meses de edad: la pauta de primovacunación consiste en dos dosis de 0,5 ml con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. Se recomienda una dosis de recuerdo (tercera) en el segundo año de vida con un intervalo de al menos 2 meses después de la última dosis primaria.
- Niños de 12 meses –5 años de edad: la pauta de vacunación consiste en dos dosis de 0,5 ml con un intervalo de al menos 2 meses entre las dosis.

Se recomienda que los sujetos que hayan recibido una primera dosis de Synflorix completen el ciclo completo de vacunación con Synflorix.

Poblaciones especiales

En sujetos con condiciones subyacentes que los predisponen a enfermedad neumocócica invasiva (como la anemia falciforme o el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)) se puede administrar Synflorix (ver secciones 4.4 y 5.1):

- en lactantes, como se describe anteriormente en “Pauta de primovacunación de tres dosis”
- en niños ≥ 7 meses de edad y menores de 2 años de edad no vacunados, como se describe en “Lactantes y niños ≥ 7 meses de edad no vacunados”.

Población pediátrica

No se han establecido la seguridad y eficacia de Synflorix en niños a partir de 5 años.

Forma de administración

La vacuna se debe administrar por vía intramuscular. Las zonas preferidas para la administración son la cara anterolateral del muslo en lactantes o el músculo deltoides en la parte superior del brazo en niños pequeños.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a alguna de las proteínas transportadoras.

Como con otras vacunas, se debe posponer la administración de Synflorix en sujetos que padezcan enfermedades febriles agudas. Sin embargo, la presencia de una infección leve, como un resfriado, no debe provocar el retraso de la vacunación.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Como con todas las vacunas inyectables, se debe disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados, para el caso poco frecuente de aparición de una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Cuando se administre la serie de inmunización primaria en niños prematuros de ≤ 28 semanas de gestación y especialmente en aquellos con un historial previo de inmadurez respiratoria, se debe considerar tanto el riesgo potencial de apnea como la necesidad de monitorización respiratoria durante 48-72 horas. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de niños, la vacunación no se debe impedir ni retrasar.

Synflorix no se debe administrar, bajo ninguna circunstancia, por vía intravascular o intradérmica. No se dispone de datos sobre la administración de Synflorix por vía subcutánea.

En niños a partir de 2 años de edad, después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir un síncope (desfallecimiento) como una reacción psicógena a la inyección de la aguja. Es importante que se disponga de procedimientos para evitar daños causados por las pérdidas de conocimiento.

Al igual que con otras vacunas administradas por vía intramuscular, Synflorix se debe administrar con precaución en personas con trombocitopenia o con trastornos hemorrágicos, ya que en estos pacientes puede producirse hemorragia tras la administración intramuscular.

También se deben seguir las recomendaciones oficiales para la inmunización frente a difteria, tétanos y *Haemophilus influenzae* tipo b.

No hay evidencia suficiente de que Synflorix proporcione protección frente a serotipos neumocócicos no contenidos en la vacuna excepto frente al serotipo 19A que presenta reacción cruzada (ver sección 5.1) o frente a *Haemophilus influenzae* no tipable. Synflorix no proporciona protección frente a otros microorganismos.

Como con cualquier vacuna, es posible que Synflorix no proteja a todos los individuos vacunados frente a la enfermedad neumocócica invasiva, la neumonía o la otitis media causada por los serotipos neumocócicos de la vacuna y el serotipo 19A que presenta reacción cruzada. Además, dado que la otitis media y la neumonía están causadas por diversos microorganismos y otros serotipos de *S.pneumoniae* no incluidos en la vacuna, se espera que la respuesta global frente a estas enfermedades sea limitada y sustancialmente más baja que la obtenida frente a la enfermedad invasiva causada por los serotipos vacunales y el serotipo 19A (ver sección 5.1).

En los ensayos clínicos Synflorix indujo una respuesta inmune frente a los diez serotipos incluidos en la vacuna, pero la magnitud de las respuestas fue variable entre los serotipos. La respuesta inmune 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 más baja frente a los serotipos 1 y 5 tendrá como

resultado una eficacia protectora menor frente a la enfermedad invasiva, la neumonía o la otitis media causada por estos serotipos (ver sección 5.1).

Synflorix está indicada 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 en el momento de la vacunación (ver sección 4.2). Aún no están disponibles los datos de seguridad e inmunogenicidad en niños mayores de 5 años de edad.

Los niños con alguna inmunodeficiencia, ya sea debida al uso de una terapia inmunosupresora, a un defecto genético, a una infección por el VIH, a una exposición prenatal a terapia antirretroviral y/o al VIH o a otras causas, pueden desarrollar una menor respuesta de anticuerpos a la vacunación.

Se dispone de datos de seguridad e inmunogenicidad en lactantes infectados por VIH (asintomáticos o con síntomas leves de acuerdo a la clasificación de la OMS), lactantes VIH negativos nacidos de madres VIH positivas y niños con anemia falciforme (ver las secciones 4.8 y 5.1). No se dispone de datos de seguridad e inmunogenicidad con Synflorix en individuos de otros grupos inmunocomprometidos específicos y la vacunación se debe valorar de forma individual (ver sección 4.2).

Los niños menores de 2 años de edad deben recibir las pautas de vacunación de Synflorix adecuadas para su edad (ver sección 4.2). El uso de la vacuna conjugada antineumocócica no reemplaza el uso de las vacunas antineumocócicas polisacáridas 23-valentes en niños ≥ 2 años de edad con enfermedades (tales como anemia falciforme, asplenia, infección por el VIH, enfermedad crónica o aquellos que posean alguna otra inmunosupresión) que les suponga un mayor riesgo de padecer enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae*. Siempre que esté recomendado, los niños en riesgo de ≥ 24 meses de edad y que ya hayan sido primovacunados con Synflorix deben recibir la vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente.

El intervalo entre la vacuna conjugada antineumocócica (Synflorix) y la vacuna polisacárida antineumocócica 23-valente no debe ser menor de 8 semanas. No hay datos disponibles que indiquen si la administración de la vacuna polisacárida antineumocócica a niños primovacunados con Synflorix puede dar lugar a hiporreactividad a dosis posteriores de polisacárido neumocócico o a la vacuna antineumocócica conjugada.

La administración profiláctica de antipiréticos antes o inmediatamente después de la administración de la vacuna puede reducir la incidencia y la intensidad de las reacciones febriles postvacunación. Los datos clínicos generados con paracetamol e ibuprofeno sugieren que el uso profiláctico de paracetamol podría reducir la tasa de fiebre, mientras que el uso profiláctico de ibuprofeno mostró un efecto limitado en la reducción de la tasa de fiebre. Los datos clínicos sugieren que el paracetamol podría reducir la respuesta inmune frente a Synflorix. Sin embargo, se desconoce la relevancia clínica de esta observación.

Se recomienda la administración profiláctica de antipiréticos :

- a todos los niños a los que se administre Synflorix simultáneamente con vacunas de tos ferina de células enteras debido a una tasa superior de reacciones febriles (ver sección 4.8).
- a niños con convulsiones o con una historia previa de convulsiones febriles.

Debe iniciarse tratamiento antipirético de acuerdo con las guías terapéuticas locales.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uso con otras vacunas

Synflorix puede administrarse de forma simultánea con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o combinadas [incluyendo DTPa-VHB-IPV/Hib y DTPe-VHB/Hib]: vacuna antidiftérica, antitetánica y antipertussis acelular (DTPa), vacuna antihepatitis B (VHB), vacuna antipoliomielítica inactivada (IPV), vacuna 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 del serogrupo C (conjugados con CRM₁₉₇ y TT), vacuna conjugada frente a meningococo de los serogrupos A, C, W-135 e Y (conjugado con TT), vacuna antipoliomielítica oral (OPV) y vacuna antirrotavirus oral. Las diferentes vacunas inyectables, deben administrarse siempre en diferentes lugares de inyección.

Los ensayos clínicos han demostrado que la respuesta inmune y los perfiles de seguridad de las vacunas coadministradas no se vieron afectados, con la excepción de la respuesta al virus de la polio inactivado tipo 2, para el que se observaron resultados inconsistentes en los diferentes estudios (rangos de seroprotección del 78% al 100%). Además, cuando la vacuna conjugada frente a meningococo de los serogrupos A, C, W-135 e Y (conjugado con TT) se coadministró con una dosis de recuerdo de Synflorix durante el segundo año de vida a niños primovacunados con 3 dosis de Synflorix, se observó una media geométrica de la concentración de anticuerpos (GMC) y una media geométrica del título de anticuerpos con el ensayo de opsonofagocitosis (GMT de OPA) más bajos para un serotipo neumocócico (18 C). La coadministración no tuvo impacto en los otros nueve serotipos neumocócicos. Se observó un aumento en la respuesta de anticuerpos al conjugado Hib-TT, y a los antígenos diftérico y tetánico. Se desconoce la relevancia clínica de las observaciones anteriores.

Uso de medicamentos inmunosupresores sistémicos

Como con otras vacunas, cabe esperar que en pacientes que reciben terapia inmunosupresora pueda no alcanzarse una respuesta adecuada.

Uso profiláctico de antipiréticos

Ver sección 4.4.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de la seguridad de Synflorix se basó en ensayos clínicos que incluyeron la administración de 63.905 dosis de Synflorix a 22.429 niños sanos y a 137 lactantes prematuros como vacunación primaria. Además, 19.466 niños y 116 lactantes prematuros recibieron una dosis de recuerdo de Synflorix en el segundo año de vida.

También se evaluó la seguridad en 435 niños de 2 a 5 años de edad no vacunados anteriormente, de los cuales 285 sujetos recibieron 2 dosis de Synflorix.

En todos los ensayos clínicos, Synflorix se administró al mismo tiempo que las vacunas recomendadas en la infancia.

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas en lactantes después de la vacunación primaria fueron enrojecimiento en el lugar de la inyección e irritabilidad, que ocurrieron aproximadamente después del 41% y 55% de todas las dosis, respectivamente. Después de la vacunación de recuerdo, las reacciones adversas más frecuentes fueron dolor en el lugar de la inyección e irritabilidad, que ocurrieron aproximadamente en el 51% y 53% respectivamente. La mayor parte de estas reacciones fueron de gravedad leve a moderada y no fueron duraderas.

No se observó un incremento en la incidencia o en la gravedad de estas reacciones adversas con las dosis sucesivas de la serie primaria de vacunación.

La reactogenicidad local de la pauta de vacunación primaria fue similar en lactantes menores de 12 meses y en niños mayores de 12 meses de edad, con la excepción del dolor en el lugar de la inyección, cuya incidencia se incrementó con la edad: el dolor se notificó en más de un 39% de los lactantes menores de 12 meses y en más de un 58% en los niños mayores de 12 meses de edad.

Después de la vacunación de recuerdo, los niños mayores de 12 meses de edad son más propensos a experimentar reacciones en el lugar de la inyección en comparación con las tasas observadas en lactantes durante la primovacunación con Synflorix.

Después de la vacunación de rescate (catch-up) en niños de 12 a 23 meses de edad, la urticaria se notificó con mayor frecuencia (poco frecuente) en comparación con las tasas observadas en lactantes durante la vacunación primaria y de recuerdo.

La reactogenicidad fue mayor en niños que recibieron vacunas antipertussis de célula entera de forma concomitante. En un estudio clínico los niños recibieron bien Synflorix (N=603) o bien Prevenar 7-valente (N=203) de forma simultánea con una vacuna que contuviera DTPe. Después del ciclo de vacunación primaria se notificó fiebre ≥ 38 °C y >39 °C en el 86,1% y el 14,7% de los niños que recibieron Synflorix y en el 82,9% y 11,6% de los niños vacunados con Prevenar 7-valente, respectivamente.

En ensayos clínicos comparativos la incidencia de las reacciones adversas locales y generales notificadas dentro de los 4 días siguientes a cada vacunación fueron de la misma magnitud que las observadas después de la vacunación con Prevenar 7-valente.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas (para todos los grupos de edad) consideradas como al menos posiblemente relacionadas con la vacunación se han clasificado por frecuencias.

Las frecuencias se definen como sigue:

Muy frecuentes:	($\geq 1/10$)
Frecuentes:	($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
Poco frecuentes:	($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
Raras:	($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Muy raras:	($< 1/10.000$)

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Ensayos clínicos		
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones alérgicas (tales como dermatitis alérgica, dermatitis atópica, eczema)
	Muy raras	Angioedema
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Pérdida de apetito
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Irritabilidad
	Poco frecuentes	Llanto anormal
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Somnolencia
	Raras	Convulsiones (incluyendo convulsiones febriles)
Trastornos vasculares	Muy raras	Enfermedad de Kawasaki
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Apnea en niños prematuros de ≤ 28 semanas de gestación (ver sección 4.4)
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Diarrea, vómitos

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Erupción cutánea
	Raras	Urticaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Dolor, enrojecimiento, hinchazón en el lugar de la inyección, fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ rectal (en niños menores de 2 años)
	Frecuentes	Reacciones en el lugar de la inyección, tal como induración, fiebre $> 39^{\circ}\text{C}$ rectal (en niños menores de 2 años)
	Poco frecuentes	Reacciones en el lugar de la inyección, tales como hematoma, hemorragia y nódulo
<i>Reacciones adversas notificadas adicionalmente después de la vacunación de recuerdo de la pauta de primovacuna y/o la vacunación de rescate (catch-up):</i>		
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Cefalea (entre 2 y 5 años de edad)
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Náuseas (entre 2 y 5 años de edad)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ rectal (entre 2 y 5 años de edad)
	Poco frecuentes	Reacciones en el lugar de la inyección, tal como prurito, fiebre $> 40^{\circ}\text{C}$ rectal (en niños menores de 2 años), fiebre $> 39^{\circ}\text{C}$ rectal (entre 2 y 5 años de edad), hinchazón difusa del miembro inyectado, extendiéndose a veces a la articulación adyacente
Experiencia poscomercialización		
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raras	Anafilaxia
Trastornos del sistema nervioso	Raras	Episodio de hipotonía-hiporrespuesta

Poblaciones especiales

Se evaluó la seguridad de Synflorix en 83 lactantes VIH positivos (VIH+/+) (asintomáticos o con síntomas leves de acuerdo a la clasificación de la OMS), 101 lactantes VIH negativos nacidos de madres VIH positivas (VIH+/-) y 50 lactantes con anemia falciforme, que recibieron la vacunación primaria. De ellos, 76, 96 y 49 lactantes, respectivamente, recibieron una dosis de recuerdo. También se evaluó la seguridad de Synflorix en 50 niños con anemia falciforme, comenzándose la vacunación a los 7-11 meses de edad y recibiendo todos ellos la dosis de recuerdo, y en 50 niños con anemia falciforme, comenzándose la vacunación a los 12-23 meses de edad. Los resultados sugieren que el perfil de seguridad y reactogenicidad de Synflorix es comparable entre estos grupos de alto riesgo y niños sanos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacunas antineumocócicas, código ATC: J07AL52

1. Datos epidemiológicos

Los 10 serotipos neumocócicos incluidos en esta vacuna representan los serotipos que causan la mayoría de las enfermedades en Europa cubriendo aproximadamente entre el 56% y el 90% de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en niños menores de cinco años. En este grupo de edad, los serotipos 1, 5 y 7F representan del 3,3% al 24,1% de las ENI dependiendo del país y del periodo de tiempo estudiado.

La neumonía de diferentes etiologías es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad infantil a nivel mundial. En los estudios prospectivos, se estimó que *Streptococcus pneumoniae* fue el responsable del 30-50% de los casos de neumonía.

La otitis media aguda (OMA) es una enfermedad frecuente en la infancia con diferentes etiologías. Las bacterias pueden ser responsables del 60-70% de los episodios clínicos de OMA. Los agentes causales más frecuentes de OMA bacteriana en el mundo son *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* no tipable (NTHi).

2. Eficacia y efectividad en ensayos clínicos

En un ensayo clínico a gran escala en Finlandia (FinIP) de fase III/IV, doble ciego, aleatorizado, controlado, los niños fueron divididos de forma aleatoria en 4 grupos de acuerdo con las dos pautas de vacunación infantil [primovacunación con 2 dosis (3, 5 meses de edad) ó con 3 dosis (3, 4, 5 meses de edad) seguida de una dosis de recuerdo a los 11 meses de edad]. Dos de los tres grupos recibieron Synflorix y el tercer grupo recibió vacuna frente a la hepatitis, que se utilizó como control. En las cohortes de rescate (catch-up), los niños entre 7 y 11 meses de edad en el momento de recibir la primera dosis de la vacuna, recibieron Synflorix o la vacuna de la hepatitis B como control de acuerdo con una pauta de primovacunación de 2 dosis seguida de una dosis de recuerdo, y los niños entre 12 y 18 meses de edad en el momento de recibir la primera dosis de la vacuna, recibieron 2 dosis de Synflorix o de la vacuna de la hepatitis A como control. El seguimiento medio a partir de la primera vacunación fue de 24 a 28 meses para la enfermedad invasiva y la neumonía diagnosticada en el ámbito hospitalario. En un subestudio posterior, se les hizo un seguimiento a los lactantes hasta los 21 meses de edad, aproximadamente, para evaluar el impacto sobre el estado de portador nasofaríngeo y la OMA notificada por los padres y diagnosticada por el médico.

En un ensayo clínico a gran escala de fase III, aleatorizado, doble ciego (Estudio de Neumonía y Otitis Media Clínica – COMPAS) realizado en Argentina, Panamá y Colombia, los lactantes sanos entre 6 y 16 semanas de edad recibieron Synflorix o la vacuna frente a la hepatitis B como control a los 2, 4 y 6 meses de edad seguida, respectivamente, de Synflorix o la vacuna frente a la hepatitis A como control entre los 15 y los 18 meses de edad.

2.1. Enfermedad Neumocócica Invasiva (que incluye sepsis, meningitis, neumonía bacteriémica y bacteriemia)

Efectividad/eficacia en la cohorte de lactantes de menos de 7 meses de edad al inicio del ensayo

Se demostró la efectividad o eficacia vacunal (EV) en la prevención de la ENI confirmada por cultivo causada por los serotipos vacunales de neumococo al administrar Synflorix a lactantes, ya sea con las pautas 2+1 ó 3+1 en el FinIP o con la pauta 3+1 en el COMPAS (ver Tabla 1).

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

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

ENI Enfermedad Neumocócica Invasiva

EV Efectividad (FinIP) o eficacia vacunal (COMPAS)

N Número de sujetos por grupo

IC Intervalo de Confianza

- (1) En el FinIP, a parte de los serotipos 6B y 14, los casos de ENI confirmados por cultivo por los serotipos vacunales incluyeron: el 7F (1 caso en los grupos de Synflorix 2+1), el 18C, el 19F y el 23F (1 caso de cada uno de los grupos de control). En el COMPAS, los serotipos 5 (2 casos), el 18C (4 casos) y 23F (1 caso) fueron detectados en el grupo control, además de los serotipos 6B y 14
- (2) Los 2 grupos de control de los lactantes fueron agrupados
- (3) Valor $p < 0,0001$
- (4) Valor $p = 0,0009$
- (5) En la cohorte PP la EV fue del 100% (IC 95%: 74,3-100; 0 frente a 16 casos)

En el FinIP la EV global observada, frente a ENI confirmada por cultivo fue del 100% (IC 95%: 85,6-100; 0 frente a 14 casos) para la pauta 3+1, el 85,8% (IC 95%: 49,1-97,8; 2 frente a 14 casos) para la pauta 2+1 y 93,0% (IC 95%: 74,9-98,9, 2 frente a 14 casos) independientemente de la pauta de primovacunación. En el COMPAS fue del 66,7% (IC 95%: 21,8-85,9; 7 frente a 21 casos).

Efectividad después de la inmunización de rescate (catch-up)

Entre los 15.447 niños de las cohortes de la vacunación de rescate (catch-up), no hubo casos de ENI confirmados por cultivo en los grupos de Synflorix, mientras que sí se observaron cinco casos de ENI por serotipos vacunales en los grupos control (serotipos 4, 6B, 7F, 14 y 19F).

2.2. Neumonía

La eficacia frente a la neumonía se evaluó en el COMPAS. La duración media del seguimiento a partir de la segunda semana tras la 3ª dosis en la cohorte PP fue de 23 meses (rango de 0 a 34 meses) para el análisis intermedio (AI) y de 30 meses (rango de 0 a 44 meses) para el análisis al final del estudio. Al finalizar el periodo de seguimiento en la cohorte PP para el AI o para el análisis al final del estudio, la edad media fue de 29 meses (rango de 4 a 41 meses) y de 36 meses (rango de 4 a 50 meses), respectivamente. La proporción de sujetos que recibieron la dosis de recuerdo en la cohorte PP fue del 92,3% en ambos análisis.

La eficacia de Synflorix frente al primer episodio de probable neumonía bacteriana adquirida en la comunidad (NAC) acaecida a partir de la segunda semana siguiente a la administración de la 3ª dosis fue demostrada en la cohorte PP (valor $P \leq 0,002$) en el análisis intermedio (dirigido por eventos; objetivo primario).

La probable NAC bacteriana (NAC-B) se define como NAC confirmada radiológicamente con consolidación alveolar/derrame pleural en la radiografía de tórax o con infiltrados no alveolares pero con proteína C reactiva (PCR) ≥ 40 mg/L.

Se presenta a continuación (tabla 2) la eficacia vacunal frente a la NAC-B observada en el análisis intermedio.

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

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

N número de sujetos por grupo

n/% número/porcentaje de sujetos que notificaron un primer episodio de NAC-B en cualquier momento a partir de la segunda semana siguiente a la administración de la 3ª dosis

IC Intervalo de Confianza

En el análisis intermedio (cohorte PP), la eficacia de la vacuna fue del 25,7% (IC 95%: 8,4; 39,6) frente al primer episodio de NAC con consolidación alveolar o derrame pleural (NAC-C, definición de la OMS) y del 6,7% (IC 95%: 0,7; 12,3) frente al primer episodio de NAC sospechada clínicamente y remitida a radiología.

En el análisis al final del estudio (cohorte PP), la eficacia vacunal fue del 18,2% (IC 95%: 4,1; 30,3) frente a la NAC-B (primer episodio), del 22,4% (IC 95%: 5,7; 36,1) frente a la NAC-C y del 7,3% (IC 95% 1,6; 12,6) frente a la NAC sospechada clínicamente y remitida a radiología. La eficacia fue del 100% (IC 95%: 41,9; 100) frente a la neumonía neumocócica bacteriémica o empiema debido a los serotipos vacunales. La protección frente a la NAC-B fue del 13,6% (IC 95%: -11,3; 33,0) antes de la dosis de recuerdo, y del 21,7% (IC 95%: 3,4; 36,5) en el momento o después de la dosis de recuerdo. Para NAC-C, la protección fue del 15,1% (IC 95%: -15,5; 37,6) antes de la dosis de recuerdo y del 26,3% (IC 95%: 4,4; 43,2) en el momento o después de la dosis de recuerdo.

La reducción de casos para la NAC-B y NAC-C fue mayor en niños < 36 meses de edad (eficacia vacunal del 20,6% (IC 95%: 6,5; 32,6) y del 24,2% (IC 95%: 7,4; 38,0) respectivamente). Los resultados de eficacia vacunal en niños > 36 meses de edad sugieren una disminución de la protección. En la actualidad no se ha establecido la duración de la protección frente a la NAC-B y la NAC-C en los niños mayores de 36 meses de edad.

Los resultados del estudio COMPAS, realizado en América Latina, deben interpretarse con cautela debido a las posibles diferencias en la epidemiología de la neumonía en las diferentes regiones geográficas.

En el estudio FinIP, la efectividad de la vacuna en la reducción de los casos de neumonía diagnosticada en el ámbito hospitalario (identificados en base a los códigos ICD 10 para la neumonía) fue del 26,7% (IC 95%: 4,9; 43,5) con la pauta infantil de 3+1 y del 29,3% (IC 95%: 7,5; 46,3) con la pauta infantil de 2+1. Para la vacunación de rescate (catch-up), la efectividad de la vacuna fue del 33,2% (IC 95%: 3,0; 53,4) en la cohorte de 7-11 meses y del 22,4% (IC 95%: -8,7; 44,8) en la cohorte de 12-18 meses.

2.3. Otitis Media Aguda (OMA)

Se llevaron a cabo dos estudios de eficacia, COMPAS y POET (Ensayo clínico de eficacia frente a la Otitis Media Neumocócica), con vacunas neumocócicas conjugadas que contienen proteína D: Synflorix y una vacuna conjugada 11-valente en investigación (que además contenía el serotipo 3), respectivamente.

En el COMPAS, se incluyeron 7.214 sujetos (Cohorte Total Vacunada (CTV)) para el análisis de eficacia para la OMA, de los cuales 5.989 sujetos formaban parte de la cohorte PP (Tabla 3).

Tabla 3: Eficacia vacunal frente a la OMA⁽¹⁾ en el COMPAS

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

CI Intervalo de Confianza

(1) Primer episodio

(2) Periodo de seguimiento hasta un máximo de 40 meses a partir de las 2 semanas tras la administración de la tercera dosis de primovacunación

(3) No estadísticamente significativo en base a criterios predefinidos ($p=0,032$ unilateral). Sin embargo, en la CTV, la eficacia de la vacuna frente al primer episodio clínico de OMA fue del 19% (IC 95%: 4,4; 31,4)

(4) No estadísticamente significativo.

En otro amplio ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego (POET), llevado a cabo en la República Checa y en Eslovaquia, 4.907 lactantes (cohorte PP) recibieron la vacuna 11-valente en investigación (11-Pn-PD) que contenía los 10 serotipos de Synflorix (junto con el serotipo 3 para el que no se demostró eficacia) o una vacuna control (vacuna antihepatitis A) de acuerdo con una pauta de vacunación a los 3, 4, 5 y 12-15 meses.

La eficacia de la vacuna 11 Pn-PD frente a la aparición de un primer episodio de OMA relacionado con serotipos vacunales fue del 52,6% (IC 95%: 35,0; 65,5). Se demostró eficacia tipoespecífica frente al primer episodio de OMA para los serotipos 6B (86,5%, IC 95%: 54,9; 96,0), 14 (94,8%, IC 95%: 61,0; 99,3), 19F (43,3%, IC 95%: 6,3; 65,4) y 23F (70,8%, IC 95%: 20,8; 89,2). Para el resto de los serotipos vacunales, el número de casos de OMA fue demasiado limitado como para permitir sacar conclusión alguna sobre la eficacia. La eficacia frente a cualquier episodio de OMA debido a cualquier serotipo neumocócico fue del 51,5% (IC 95%: 36,8; 62,9). La eficacia vacunal frente al primer episodio de OMA por NTHi fue del 31,1% (IC 95%: -3,7; 54,2 no significativo). La eficacia frente a cualquier episodio de OMA por NTHi fue del 35,3% (IC 95%: 1,8; 57,4). La eficacia estimada de la vacuna frente a cualquier episodio clínico de otitis media independientemente de la etiología fue del 33,6% (IC 95%: 20,8; 44,3).

Basándose en la inmunogenicidad puente entre Synflorix y la formulación 11-valente empleada en el estudio POET por lo que a la respuesta funcional (OPA) se refiere, se espera que Synflorix proporcione una eficacia protectora similar frente a OMA neumocócica.

No se observó un aumento en la incidencia de OMA debida a otros patógenos bacterianos o a otros serotipos no contenidos en la vacuna/serotipos no relacionados con la vacuna, ni en el estudio COMPAS (basado en los pocos casos notificados) ni en el POET.

La efectividad frente a la OMA notificada por los padres y diagnosticada por el médico fue evaluada en el estudio insertado dentro del ensayo clínico FinIP. La efectividad vacunal fue del 6,1% (IC 95%: -2,7; 14,1) con la pauta 3+1 y del 7,4% (IC 95%: -2,8; 16,6) con la pauta 2+1 para esta variable en la cohorte vacunada infantil.

2.4. Impacto en el estado de portador nasofaríngeo

El efecto de Synflorix en el estado de portador nasofaríngeo fue estudiado en 2 ensayos clínicos, doble ciego, aleatorizados que utilizaron un control inactivo el subestudio de FinIP en Finlandia (5.023 sujetos) y el COMPAS (1.700 sujetos).

Tanto en el estudio COMPAS como en el subestudio finlandés, Synflorix redujo los serotipos vacunales en los portadores nasofaríngeos, con un aparente incremento de serotipos no vacunales tras el recuerdo. Los resultados no fueron estadísticamente significativos en todos los análisis en el COMPAS. Sin embargo, en conjunto, hubo una tendencia a la disminución del número de portadores de neumococos en total.

En ambos estudios se produjo una reducción significativa de los serotipos 6B y 19F. En el subestudio finlandés, también se observó una reducción significativa de los serotipos 14, 23F y, con la pauta de primovacunación de 3 dosis, del serotipo 19A que presenta reacción cruzada.

En un ensayo clínico se evaluó el impacto en el estado de portador nasofaríngeo en lactantes VIH positivos (N=83) y en lactantes VIH negativos nacidos de madres VIH positivas (N=101) y se comparó con lactantes VIH negativos nacidos de madres VIH negativas (N=100). La infección o exposición al VIH no pareció alterar el efecto de Synflorix sobre el estado de portador neumocócico hasta los 24-27 meses de edad, es decir, hasta los 15 meses después de la vacunación de recuerdo.

3. Efectividad en la vigilancia post-comercialización

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

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

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

(1) ENI confirmada por cultivo o PCR

(2) La efectividad ajustada representa el porcentaje de reducción de ENI en el grupo de vacunados con Synflorix comparado con el grupo de no vacunados, controlando los factores de confusión

(3) Los casos confirmados por cultivo o PCR para los serotipos 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F contribuyeron al análisis

(4) Serotipos individuales para los cuales la significación estadística se alcanzó en el análisis de efectividad controlando los factores de confusión (no se realizó ningún ajuste para la multiplicidad)

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

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

ENI	Incidencia por 100.000 personas - año		Reducción relativa de la tasa⁽¹⁾ % (IC 95%)
	Antes del PVN	Después del PVN	

Confirmada por cualquier cultivo	62,9	12,9	80% (72; 85)
Cualquier serotipo vacunal ⁽²⁾	49,1	4,2	92% (86; 95)
Serotipo 19A	5,5	2,1	62% (20; 85)

(1) La reducción relativa de la tasa indica cuanto se redujo la incidencia de ENI en niños ≤ 5 años de edad en la cohorte de Synflorix (monitorizada durante 3 años después de la introducción en el PVN) en comparación con las cohortes históricas de no vacunados pareados por edad y temporada (cada una seguida durante periodos de 3 años antes de la introducción de Synflorix en el PVN)

(2) Los casos confirmados por cultivo para los serotipos 1, 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F contribuyeron al análisis

En Quebec, Canadá, Synflorix se introdujo en el programa de vacunación infantil (2 dosis de primovacuna en lactantes menores de 6 meses de edad y una dosis de recuerdo a los 12 meses) después de 4,5 años de uso de Prevenar 7-valente. Basado en 1,5 años de vigilancia tras la introducción de Synflorix, con una cobertura mayor del 90% en el grupo de edad elegido para recibir la vacuna, se observó una disminución en la incidencia de ENI debido a los serotipos vacunales (en gran parte debido a los cambios en la enfermedad por serotipo 7F) sin aumento concomitante en la incidencia de ENI por los serotipos no vacunales. En general, la incidencia de ENI fue de 35/100.000 personas-año en las cohortes expuestas a Synflorix y de 64/100.000 personas-año en las expuestas a Prevenar 7-valente, lo que representa una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,03$). No se puede inferir una causa-efecto directo de estudios observacionales de este tipo.

4. Datos de inmunogenicidad

4.1. No inferioridad inmunológica frente a Prevenar 7-valente

La evaluación de la eficacia potencial frente a ENI antes de la autorización se basó en la comparación de las respuestas inmunes frente a los siete serotipos comunes entre Synflorix y otra vacuna antineumocócica conjugada para la que previamente se evaluó la eficacia (es decir, Prevenar 7-valente), tal y como recomienda la OMS. También se midieron las respuestas inmunes frente a los tres serotipos adicionales de Synflorix.

En un ensayo clínico comparativo directo con Prevenar 7-valente, se demostró la no inferioridad de la respuesta inmune de 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 6). Para los serotipos 6B y 23F, respectivamente un 65,9% y un 81,4% de los niños vacunados a los 2, 3 y 4 meses, alcanzaron el umbral de anticuerpos (es decir, 0,20 $\mu\text{g/ml}$) un mes después de la tercera dosis de Synflorix, frente a un 79,0% y un 94,1% respectivamente, después de tres dosis de Prevenar 7-valente. La relevancia clínica de estas diferencias no está clara, debido a que se observó que Synflorix es eficaz frente a ENI causada por el serotipo 6B en un estudio clínico doble ciego, aleatorizado por grupos (ver Tabla 1).

El porcentaje de vacunados que alcanzaron el umbral para los tres serotipos adicionales de Synflorix (1, 5 y 7F) fue 97,3%, 99,0% y 99,5%, respectivamente, siendo la respuesta al menos tan buena como la respuesta conjunta de Prevenar 7-valente frente a los 7 serotipos comunes (95,8%).

Tabla 6: Análisis comparativo entre Prevenar 7-valente y Synflorix del porcentaje de sujetos con concentraciones de anticuerpos $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ un mes después de la dosis 3

Anticuerpo	Synflorix		Prevenar 7-valente		Diferencia en % $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ (Prevenar 7-valente menos Synflorix)		
	N	%	N	%	%	IC 96,5%	
Anti-4	1106	97,1	373	100	2,89	1,71	4,16
Anti-6B	1100	65,9	372	79,0	13,12	7,53	18,28
Anti-9V	1103	98,1	374	99,5	1,37	-0,28	2,56
Anti-14	1100	99,5	374	99,5	-0,08	-1,66	0,71
Anti-18C	1102	96,0	374	98,9	2,92	0,88	4,57
Anti-19F	1104	95,4	375	99,2	3,83	1,87	5,50
Anti-23F	1102	81,4	374	94,1	12,72	8,89	16,13

Las medias geométricas de las concentraciones de anticuerpos (GMCs) después de la vacunación primaria con Synflorix frente a los siete serotipos comunes fueron más bajas que las inducidas con Prevenar 7-valente. Las GMCs antes de la vacunación de recuerdo (8 a 12 meses después de la última dosis de la serie de 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 ≥ 8 un mes después de la tercera dosis. La diferencia entre ambas vacunas en términos de porcentaje de sujetos con el título OPA ≥ 8 fue $<5\%$ para todos los serotipos comunes, incluyendo 6B y 23F. La media geométrica de los títulos (GMTs) de anticuerpos OPA inducidos con Synflorix fueron más bajos que los inducidos con Prevenar 7-valente para los siete serotipos comunes, excepto para el serotipo 19F.

Para los serotipos 1, 5 y 7F, los porcentajes de vacunados con Synflorix que alcanzaron un título OPA ≥ 8 fueron respectivamente 65,7%, 90,9% y 99,6% después del ciclo vacunación primaria y 91,0%, 96,3% y 100% después de la dosis de recuerdo. La respuesta OPA para los serotipos 1 y 5 fue más baja en magnitud que la respuesta para cada uno de los otros serotipos. Se desconocen las implicaciones sobre la eficacia protectora de estos hallazgos. La respuesta frente al serotipo 7F fue de la misma magnitud que las respuestas para los siete serotipos comunes entre las dos vacunas.

También se ha demostrado que Synflorix induce una respuesta inmune frente al serotipo 19A que presenta reacción cruzada con un 48,8% (IC 95%: 42,9; 54,7) de los vacunados alcanzando un título de OPA ≥ 8 un mes después de la dosis de recuerdo.

La administración de una cuarta dosis (dosis de recuerdo) en el segundo año de vida indujo una respuesta anamnésica de anticuerpos, medida por ELISA y OPA, para los serotipos vacunales y el serotipo 19A que presenta reacción cruzada, demostrando la inducción de memoria inmunológica después de la tercera dosis de la serie de primovacunación.

4.2. Datos adicionales de inmunogenicidad

Lactantes de seis semanas a seis meses de edad

Pauta de primovacunación de tres dosis

La inmunogenicidad de Synflorix se evaluó en ensayos clínicos después de una pauta de primovacunación de 3 dosis (6.941 sujetos) de acuerdo con diferentes pautas (incluyendo 6-10-14 semanas, 2-3-4, 3-4-5 o 2-4-6 meses de edad) y tras una cuarta dosis (de recuerdo) (5.645 sujetos) administrada al menos 6 meses después de la última dosis de primovacunación y a partir de los 9

meses de edad. En general, las respuestas a la vacuna observadas fueron comparables con las diferentes pautas, 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 se evaluó en ensayos clínicos después de una pauta de primovacunación de 2 dosis (470 sujetos) de acuerdo con diferentes pautas (incluidas 6-14 semanas, 2-4 o 3-5 meses de edad) y tras una tercera dosis (de recuerdo) administrada al menos 6 meses después de la última dosis de primovacunación (470 sujetos) y a partir de los 9 meses de edad.

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

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

Anticuerpos	$\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ (ELISA)					
	Post pauta de primovacunación			Post vacunación de recuerdo		
	%	IC 95%		%	IC 95%	
Anti-1	97,4	93,4	99,3	99,4	96,5	100
Anti-4	98,0	94,4	99,6	100	97,6	100
Anti-5	96,1	91,6	98,5	100	97,6	100
Anti-6B	55,7	47,3	63,8	88,5	82,4	93,0
Anti-7F	96,7	92,5	98,9	100	97,7	100
Anti-9V	93,4	88,2	96,8	99,4	96,5	100
Anti-14	96,1	91,6	98,5	99,4	96,5	100
Anti-18C	96,1	91,6	98,5	100	97,7	100
Anti-19F	92,8	87,4	96,3	96,2	91,8	98,6
Anti-23F	69,3	61,3	76,5	96,1	91,7	98,6

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

Anticuerpos	$\geq 0,20\mu\text{g/ml}$ (ELISA)					
	Post pauta de primovacunaación			Post vacunaación de recuerdo		
	%	IC 95%		%	IC 95%	
Anti-1	98,7	95,3	99,8	100	97,5	100
Anti-4	99,3	96,4	100	100	97,5	100
Anti-5	100	97,6	100	100	97,5	100
Anti-6B	63,1	54,8	70,8	96,6	92,2	98,9
Anti-7F	99,3	96,4	100	100	97,5	100
Anti-9V	99,3	96,4	100	100	97,5	100
Anti-14	100	97,6	100	98,6	95,2	99,8
Anti-18C	99,3	96,4	100	99,3	96,3	100
Anti-19F	96,1	91,6	98,5	98,0	94,2	99,6
Anti-23F	77,6	70,2	84,0	95,9	91,3	98,5

Para el serotipo 19A que presenta reacción cruzada, se observaron GMCs de anticuerpos ELISA similares tras la primovacunaación y tras el recuerdo para la pauta de 2 dosis ($0,14 \mu\text{g/ml}$ (IC 95%: 0,12; 0,17) y $0,73 \mu\text{g/ml}$ (IC 95%: 0,58; 0,92)) y la pauta de 3 dosis ($0,19 \mu\text{g/ml}$ (IC 95%: 0,16; 0,24) y $0,87 \mu\text{g/ml}$ (IC 95%: 0,69; 1,11)). Se observó que el porcentaje de sujetos con títulos OPA ≥ 8 y GMTs tras la primovacunaación y tras el recuerdo fue menor en la pauta de 2 dosis que en la pauta de 3 dosis. En ambas pautas, se observó un refuerzo de la respuesta indicativo de primado inmunológico.

Se desconocen las consecuencias clínicas de la inferioridad de las respuestas inmunes posteriores a la primovacunaación y a la vacunaación de recuerdo al administrar la pauta de primovacunaación de 2 dosis.

Un ensayo clínico llevado a cabo en Sudáfrica evaluó la inmunogenicidad de Synflorix después de la primovacunaación con 3 dosis (6-10-14 semanas de edad) o con 2 dosis (6-14 semanas de edad) seguido de una dosis de recuerdo a los 9-10 meses de edad. Tras la vacunaación primaria, el porcentaje de sujetos que alcanzó el umbral de anticuerpos con títulos OPA ≥ 8 fue similar para los serotipos vacunales después de 2 dosis en comparación con 3 dosis, excepto para el serotipo 14, con un porcentaje de OPA menor.

Las GMCs de anticuerpos y las GMTs de OPA fueron inferiores con la pauta de 2 dosis para la mayoría de los serotipos vacunales.

Para el serotipo 19A que presenta reacción cruzada, se observaron, en ambos grupos, tras la vacunaación primaria, porcentajes similares de sujetos que alcanzaron el umbral de anticuerpos y con títulos OPA ≥ 8 y similares GMC de anticuerpos y GMT de OPA.

En general, la persistencia de las respuestas inmunes antes de la dosis de recuerdo fue inferior en el grupo primovacunaado con 2 dosis en comparación con el grupo primovacunaado con 3 dosis para la mayoría de serotipos vacunales, y fue similar para el serotipo 19A.

Dosis de recuerdo a los 9-10 meses de edad

En el estudio llevado a cabo en Sudáfrica, la dosis de recuerdo administrada a los 9-10 meses de edad indujo un marcado aumento en las GMCs de anticuerpos y en las GMTs de OPA para cada serotipo vacunal y para el serotipo 19A en los grupos primovacunaados con 2 dosis y con 3 dosis, indicativo de primoinmunización.

Dosis de recuerdo a los 9-12 vs 15-18 meses de edad

En un ensayo clínico llevado a cabo en la India para evaluar una dosis de recuerdo administrada a los 9-12 o 15-18 meses de edad en 66 y 71 niños, respectivamente, tras la primovacunaación a los 6, 10 y 14 semanas de edad, no se evidenciaron diferencias entre los grupos en términos de GMCs de anticuerpos. En el grupo que recibió la dosis de recuerdo a los 15-18 meses de edad se observaron mayores GMTs de OPA para la mayoría de serotipos vacunales y para el serotipo 19A. Sin embargo, se desconoce la relevancia clínica de esta observación.

Memoria inmune

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

Lactantes y niños \geq 7 meses de edad no vacunaados

Las respuestas inmunes inducidas por Synflorix en niños mayores no vacunaados anteriormente se evaluaron en tres ensayos clínicos.

El primer ensayo clínico evaluó las respuestas inmunes para los serotipos vacunales y para el serotipo 19A que presenta reacción cruzada en niños de 7-11 meses, de 12-23 meses y de 2 a 5 años:

- Niños de 7-11 meses de edad que recibieron 2 dosis de vacunaación primaria seguidas de una dosis de recuerdo durante el segundo año de vida. Las respuestas inmunes después de la dosis de recuerdo en este grupo de edad fueron, en general, similares a las observadas después de la dosis de recuerdo en niños que habían sido vacunaados con 3 dosis antes de los 6 meses de edad.
- En niños de 12-23 meses de edad las respuestas inmunes obtenidas después de dos dosis fueron comparables a las respuestas después de tres dosis en lactantes menores de 6 meses de edad, excepto para los serotipos vacunales 18C y 19F así como también para el serotipo 19A, para los que las respuestas fueron mayores en los niños de 12-23 meses.
- En niños de 2 a 5 años de edad, que recibieron 1 dosis, las GMCs de anticuerpos ELISA fueron similares para 6 serotipos vacunales así como también para el serotipo 19A a las alcanzadas después de una pauta de vacunaación de 3 dosis en lactantes menores de 6 meses de edad, mientras que éstas fueron menores para 4 serotipos vacunales (serotipos 1, 5, 14 y 23F). Las GMTs de OPA fueron similares o mayores tras una única dosis que con una pauta primaria de 3 dosis en lactantes menores de 6 meses de edad, excepto para el serotipo 5.

En el segundo ensayo clínico, la administración de una única dosis cuatro meses después de dos dosis de rescate (catch-up) a los 12-20 meses de edad provocó un aumento marcado de las GMCs de anticuerpos ELISA y de las GMTs de OPA (cuando se comparan las respuestas antes y después de la última dosis), lo que indica que dos dosis de rescate (catch-up) proporcionan una inmunización primaria adecuada.

El tercer ensayo clínico mostró que la administración de 2 dosis con un intervalo de 2 meses empezando a los 36-46 meses, producía mayores GMCs de anticuerpos ELISA y GMTs de OPA para cada serotipo vacunal y para el serotipo 19 que presenta reacción cruzada 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 μ 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 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 2 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 primovacuna 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 primovacuna 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 invasiva y otitis media debida a estos tres serotipos en niños de este grupo de edad después de una dosis única de Synflorix.

4.3. Datos de inmunogenicidad en lactantes prematuros

Se evaluó la inmunogenicidad de Synflorix en lactantes muy prematuros (periodo gestacional entre 27 y 30 semanas) (N=42), lactantes prematuros (periodo gestacional entre 31 y 36 semanas) (N=82) y recién nacidos a término (periodo gestacional > 36 semanas) (N=132) tras una pauta de primovacuna 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 primovacuna (es decir, después de la tercera dosis), para cada serotipo vacunal al menos el 92,7% de los sujetos alcanzó concentraciones de anticuerpos $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ (ELISA) y al menos el 81,7% alcanzó títulos OPA ≥ 8 excepto para el serotipo 1 (al menos el 58,8% de los sujetos alcanzó títulos OPA ≥ 8). Se observaron GMCs de anticuerpos y GMTs de OPA similares en todos los lactantes, excepto GMCs de anticuerpos inferiores para los serotipos 4, 5, 9V y para el serotipo 19A que presenta reacción cruzada en lactantes muy prematuros y para el serotipo 9V en lactantes prematuros y una GMT de OPA inferior para el serotipo 5 en lactantes muy prematuros. Se desconoce la relevancia clínica de estas diferencias.

Un mes después de la administración de la dosis de recuerdo se observaron aumentos de las GMCs de anticuerpos ELISA y de las GMTs de OPA para cada serotipo vacunal y para el serotipo 19A que presenta reacción cruzada, lo que indica la existencia de memoria inmunológica. Se observaron GMCs de anticuerpos y GMTs de OPA similares en todos los lactantes, excepto una GMT de OPA inferior para el serotipo 5 en lactantes muy prematuros. Globalmente, para cada serotipo vacunal al menos el 97,6% de los sujetos alcanzaron concentraciones de anticuerpos $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ (ELISA) y al menos el 91,9% alcanzaron títulos OPA ≥ 8 .

4.4 Inmunogenicidad en poblaciones especiales

Lactantes VIH positivos (VIH+/+) y lactantes VIH negativos nacidos de madres VIH positivas (VIH+/-)

En un ensayo clínico llevado a cabo en Sudáfrica se evaluó la inmunogenicidad de Synflorix administrado con una pauta de primovacuna de 3 dosis (a las 6, 10 y 14 semanas de edad) seguido de una dosis de recuerdo (de los 9 a los 10 meses de edad), en 70 lactantes VIH positivos (VIH+/+), en 91 lactantes VIH negativos nacidos de madres VIH positivas (VIH+/-) y en 93 lactantes VIH negativos nacidos de madres VIH negativas (VIH-/-). Sólo se incluyeron lactantes VIH+/+ en estadio 1 (asintomático) ó 2 (síntomas leves) de la clasificación de la OMS.

Para la mayoría de los serotipos vacunales, las comparaciones entre grupos no sugirieron ninguna diferencia en las respuestas inmunes post-primovacuna entre los grupos VIH+/+ y VIH-/- o entre los grupos VIH+/- y VIH-/-, excepto por una tendencia hacia un porcentaje más bajo de sujetos que alcanzaron los títulos OPA ≥ 8 y GMTs de OPA inferiores en el grupo VIH+/+. Se desconoce la relevancia clínica de la menor respuesta OPA post-primovacuna. Para el serotipo 19 A que presenta reacción cruzada, los resultados no sugirieron ninguna diferencia en las GMCs de anticuerpos ELISA ni en las GMTs de OPA entre grupos.

La dosis de recuerdo de Synflorix en lactantes VIH+/+ y VIH+/- indujo aumentos robustos en las GMCs de anticuerpos ELISA y GMTs de OPA para cada serotipo vacunal y para el serotipo 19A,

indicativo de primoinmunización. Para la mayoría de serotipos vacunales y para el serotipo 19A, las comparaciones entre grupos no sugirieron ninguna diferencia en las GMCs de anticuerpos ELISA ni en las GMTs de OPA después de la dosis de recuerdo entre los grupos VIH+/+ y VIH-/-, o entre los grupos VIH+/- y VIH-/-.

Los resultados para la proteína D sugirieron respuestas inmunes comparables entre grupos tras la vacunación primaria y tras la dosis de recuerdo.

En cada grupo, se observó la persistencia de las respuestas inmunes a los 24-27 meses de edad, es decir, hasta los 15 meses de edad tras la vacunación de recuerdo.

Niños con anemia falciforme

Un ensayo clínico llevado a cabo en Burkina Faso evaluó la inmunogenicidad de Synflorix administrado a 146 niños con anemia falciforme (enfermedad hemoglobina SS, enfermedad de la hemoglobina SC o β -talasemia) comparado con 143 niños de la misma edad sin anemia falciforme. Entre los niños con anemia falciforme, 48 niños < 6 meses de edad fueron primovacunados a las 8, 12 y 16 semanas de edad, seguida de una dosis de recuerdo a los 9-10 meses de edad, 50 niños de 7-11 meses de edad y 48 niños de 12-23 meses de edad iniciaron la vacunación de rescate según su edad. La respuesta inmune a Synflorix para cada uno de los serotipos vacunales, para el serotipo 19A, así como para la proteína D, no pareció estar influenciada por la anemia falciforme.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Synflorix en uno o más grupos de la población pediátrica en enfermedades causadas por *Streptococcus pneumoniae* y otitis media aguda causada por *Haemophilus influenzae* (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No se requiere evaluación de las propiedades farmacocinéticas para las vacunas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio

Agua para preparaciones inyectables

Para el adsorbente, ver sección 2.

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

4 años

Vial multidosis

Se recomienda usar inmediatamente después de la primera apertura del vial multidosis. Si no se usa inmediatamente, la vacuna se debe conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Si no se usa en las 6 horas siguientes debe desecharse.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Vial multidosis

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Jeringa precargada

0,5 ml de suspensión inyectable en jeringa precargada (de vidrio tipo I) con tapón (goma butilo) con o sin agujas. Envases de 1, 10 ó 50.

Vial

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

Vial multidosis

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Jeringa precargada

Durante el almacenamiento de la jeringa precargada puede observarse un depósito fino de color blanco con un sobrenadante claro transparente. Esto no constituye un signo de deterioro.

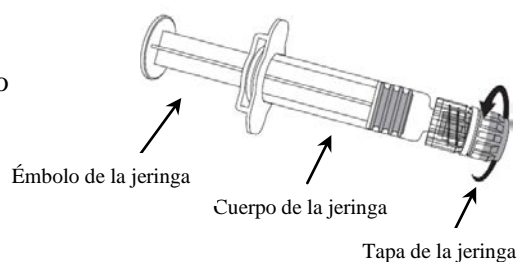
Antes de la administración, se debe inspeccionar visualmente el contenido de la jeringa precargada tanto antes como después de agitar para observar si existe alguna sustancia extraña y/o variación de aspecto físico. En caso de que se observe alguna de estas circunstancias, desechar la vacuna.

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

La vacuna debe agitarse bien antes de su uso.

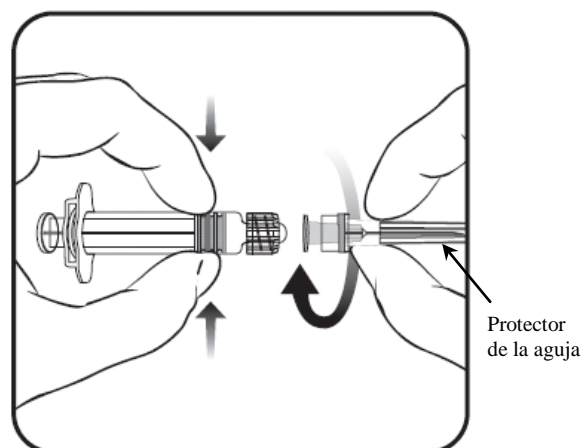
Instrucciones para la administración de la vacuna

1. Desenrosque la tapa de la jeringa girándola en sentido contrario a las agujas del reloj sujetando el **cuerpo** de la jeringa con la otra mano (evite sostener el émbolo de la jeringa).



2. Inserte la aguja en la jeringa y a continuación, gírela en el sentido de las agujas del reloj hasta que se bloquee.

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



Vial

Durante el almacenamiento del vial puede observarse un depósito fino de color blanco con un sobrenadante claro transparente. Esto no constituye un signo de deterioro.

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

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

La vacuna debe agitarse bien antes de su uso.

Vial multidosis

Durante el almacenamiento del vial puede observarse un depósito fino de color blanco con un sobrenadante claro transparente. Esto no constituye un signo de deterioro.

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

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

La vacuna debe agitarse bien antes de su uso.

Cuando se emplea un vial multidosis, cada dosis de 0,5 ml debe extraerse utilizando una aguja y una jeringa estériles; se deben tomar precauciones para evitar la contaminación de los componentes.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Jeringa precargada

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

Vial

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

Vial multidosis

EU/1/09/508/009

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

Fecha de la primera autorización: 30/marzo/2009

Fecha de la última renovación: 21/febrero/2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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 FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS BIOLÓGICOS Y FABRICANTE 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 Kft.
Homoki Nagy István utca 1.
2100 Gödöllő
Hungría

GlaxoSmithKline Biologicals
10, Tuas South Avenue 8
Singapur 637421
Singapur

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 O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

- **Liberación oficial de 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.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

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, 50

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 de sodio
Agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión inyectable en jeringa precargada

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 de la vista y del alcance 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, 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 de sodio
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 de la vista y del alcance 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 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 de sodio
Agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión inyectable en envase multidosis
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 de la vista y del alcance 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 de que su hijo reciba esta vacuna, porque contiene información importante para usted.

- 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 solamente a su hijo y no debe dársela a otras personas.
- Si su hijo experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Synflorix y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que su hijo reciba Synflorix
3. Cómo se administra Synflorix
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Synflorix
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Synflorix y para qué se utiliza

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

Se utiliza para ayudar a proteger a su hijo a partir de las 6 semanas hasta los 5 años de edad frente a:

una bacteria llamada "*Streptococcus pneumoniae*". Esta bacteria puede causar enfermedades graves incluyendo meningitis, sepsis y bacteriemia (bacterias en el torrente sanguíneo), así como también infección de oído o neumonía.

Cómo funciona Synflorix

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

2. Qué necesita saber 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 se sienta mejor. Una infección de poca importancia, como un resfriado no debe ser un problema para la vacunación. No obstante, consúltelo antes con su médico.

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

Advertencias y precauciones:

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar esta vacuna si:

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

En niños a partir de 2 años de edad, antes o después de cualquier inyección podría producirse un desmayo, por lo que debe informar a su médico o enfermera si su hijo se ha desmayado en anteriores ocasiones tras la administración de una inyección.

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 el VIH o a una terapia inmunosupresora) podrían no beneficiarse completamente de Synflorix.

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

Uso de Synflorix con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si su hijo está recibiendo, ha recibido recientemente o podría tener que recibir otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta, o si le han administrado 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 y de los serogrupos A, C, W-135 e Y. Se utilizará un lugar de inyección diferente para cada una de las vacunas.

Su médico podría recomendarle que dé a su hijo un medicamento que baje la fiebre (como paracetamol) antes o inmediatamente después de recibir Synflorix. Esto puede ayudar a disminuir alguno de los efectos adversos (reacciones febriles) de Synflorix. Sin embargo, si su hijo ha recibido paracetamol antes o inmediatamente después de recibir Synflorix, los niveles de anticuerpos obtenidos podrían reducirse ligeramente. Se desconoce si la reducción de los niveles de anticuerpos tiene impacto en la protección frente a las enfermedades neumocócicas.

Synflorix contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio 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 (desde las 6 semanas a los 6 meses de edad) 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 inyección (de recuerdo), que se administrará al menos seis meses después de la tercera inyección.
- La primera inyección se podría administrar a partir de las 6 semanas de edad. La última inyección (de recuerdo) se podría administrar a partir de los 9 meses de edad.
- Le informarán de cuándo su hijo debe volver para las próximas inyecciones.

Lactantes prematuros (nacidos después de la semana 27 y antes de la semana 37 de gestación): Su hijo (desde los 2 meses a los 6 meses de edad) recibirá 3 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 (de recuerdo) durante el segundo año de vida con al menos 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.

Poblaciones especiales:

Los niños menores de 2 años de edad y con un mayor riesgo de padecer una infección neumocócica (como aquellos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o con anemia falciforme) podrían recibir Synflorix. Por favor, consulte a su médico para obtener información acerca del número y el momento de las inyecciones para su hijo.

Si su hijo se pierde una inyección

Si su hijo no recibe una de las inyecciones, 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, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Los siguientes efectos adversos pueden ocurrir con este medicamento:

Muy frecuentes (pueden ocurrir con 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 hasta con 1 de cada 10 dosis de la vacuna)

- endurecimiento del lugar donde se administra la inyección

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

- picor, aparición de coágulos sanguíneos, sangrado o pequeños bultos donde se administra la inyección
- náuseas, 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)
- dolor de cabeza

- erupción en la piel
- inflamación difusa en la extremidad inyectada, afectando a veces a la articulación adyacente
- urticaria

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

- convulsiones sin temperatura elevada o debidas a temperatura elevada (fiebre)
- reacciones alérgicas tales como alergias en la piel
- colapso (flacidez muscular repentina), periodos de inconsciencia o pérdida de conocimiento y palidez o cambio de color de la piel a un tono azulado.

Muy raras (pueden ocurrir hasta con 1 de cada 10.000 dosis de la vacuna)

- Reacciones alérgicas graves que se pueden reconocer por:
 - erupciones abultadas que pican (habones)
 - hinchazón, a veces de la cara o de la boca (angioedema), causando dificultad para respirar
 - colapso

Estas reacciones generalmente se producirán antes de salir de la consulta del médico. En cualquier caso, si su hijo tiene alguno de estos síntomas contacte urgentemente con un médico.

- Enfermedad de Kawasaki (algunos de los signos graves de la enfermedad son: fiebre, erupción de la piel, hinchazón de los ganglios linfáticos, inflamación y erupción de las membranas mucosas de la boca y la garganta).

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) durante los 2-3 días posteriores a la vacunación, los periodos entre respiraciones pueden ser más largos de lo normal.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Synflorix

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

- No utilice este medicamento 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.

No tire los medicamentos por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico dónde tirar los medicamentos que ya no utiliza. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Synflorix

- Los principios activos son:

Una dosis de 0,5 ml contiene:

Polisacárido del serotipo neumocócico 1 ^{1,2}	1 microgramo
Polisacárido del serotipo neumocócico 4 ^{1,2}	3 microgramos
Polisacárido del serotipo neumocócico 5 ^{1,2}	1 microgramo
Polisacárido del serotipo neumocócico 6B ^{1,2}	1 microgramo
Polisacárido del serotipo neumocócico 7F ^{1,2}	1 microgramo
Polisacárido del serotipo neumocócico 9V ^{1,2}	1 microgramo
Polisacárido del serotipo neumocócico 14 ^{1,2}	1 microgramo
Polisacárido del serotipo neumocócico 18C ^{1,3}	3 microgramos
Polisacárido del serotipo neumocócico 19F ^{1,4}	3 microgramos
Polisacárido del serotipo neumocócico 23F ^{1,2}	1 microgramo

¹ adsorbido en fosfato de aluminio

0,5 miligramos de Al³⁺

² conjugado con proteína D (derivada de *Haemophilus influenzae* no tipable) como proteína transportadora

9-16 microgramos

³ conjugado con toxoide tetánico como proteína transportadora

5-10 microgramos

⁴ 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 Pharmaceuticals s.a./n.v.

Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB

Tel: +370 5 264 90 00

info.lt@gsk.com

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД

Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.

Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.

Tel: + 420 2 22 00 11 11

cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.

Tel.: + 36-1-2255300

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S

Tlf: + 45 36 35 91 00

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd

Tel: + 356 21 238131

dk-info@gsk.com

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel.: + 385 (0)1 6051999

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 495 5000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: +44 (0)800 221 441
customercontactuk@gsk.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

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

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

Esta información está destinada únicamente a 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.

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

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

La vacuna debe agitarse bien antes de su uso.

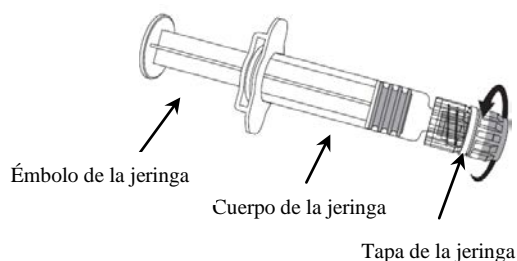
La vacuna está destinada únicamente para su administración por vía intramuscular. No administrar por vía intravascular.

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

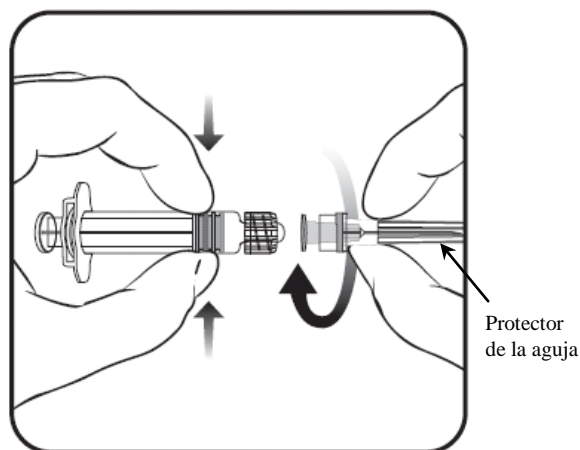
Synflorix no se debe mezclar con otras vacunas.

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

1. Desenrosque la tapa de la jeringa girándola en sentido contrario a las agujas del reloj sujetando el **cuerpo** de la jeringa con la otra mano (evite sostener el émbolo de la jeringa).



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



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 de que su hijo reciba esta vacuna, porque contiene información importante para usted.

- 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 solamente a su hijo y no debe dársela a otras personas.
- Si su hijo experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Synflorix y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que su hijo reciba Synflorix
3. Cómo se administra Synflorix
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Synflorix
6. Contenido del envase e 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 las 6 semanas hasta los 5 años de edad frente a:

Una bacteria llamada “*Streptococcus pneumoniae*”. Esta bacteria puede causar enfermedades graves incluyendo meningitis, sepsis y bacteriemia (bacterias en el torrente sanguíneo), así como también infección de oído o neumonía.

Cómo funciona Synflorix

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

2. Qué necesita saber 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 se sienta mejor. Una infección de poca importancia, como un resfriado no debe ser un problema para la vacunación. No obstante, consúltelo antes con su médico.

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

Advertencias y precauciones:

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar esta vacuna si:

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

En niños a partir de 2 años de edad, antes o después de cualquier inyección podría producirse un desmayo, por lo que debe informar a su médico o enfermera si su hijo se ha desmayado en anteriores ocasiones tras la administración de una inyección.

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 el VIH) o a una terapia inmunosupresora) podrían no beneficiarse completamente de Synflorix.

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

Uso de Synflorix con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si su hijo está recibiendo, ha recibido recientemente o podría tener que recibir otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta, o si le han administrado 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 y de los serogrupos A, C, W-135 e Y. Se utilizará un lugar de inyección diferente para cada una de las vacunas.

Su médico podría recomendarle que dé a su hijo un medicamento que baje la fiebre (como paracetamol) antes o inmediatamente después de recibir Synflorix. Esto puede ayudar a disminuir alguno de los efectos adversos (reacciones febriles) de Synflorix. Sin embargo, si su hijo ha recibido paracetamol antes o inmediatamente después de recibir Synflorix, los niveles de anticuerpos obtenidos podrían reducirse ligeramente. Se desconoce si la reducción de los niveles de anticuerpos tiene impacto en la protección frente a las enfermedades neumocócicas.

Synflorix contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio 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 (desde las 6 semanas a los 6 meses de edad) 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 inyección (de recuerdo), que se administrará al menos seis meses después de la tercera inyección.
- La primera inyección se podría administrar a partir de las 6 semanas de edad. La última inyección (de recuerdo) se podría administrar a partir de los 9 meses de edad en adelante.
- Le informarán de cuándo su hijo debe volver para las próximas inyecciones.

Lactantes prematuros (nacidos después de la semana 27 y antes de la semana 37 de gestación): Su hijo (desde los 2 meses a los 6 meses de edad) recibirá 3 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 (de recuerdo) durante el segundo año de vida con al menos 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.

Poblaciones especiales:

Los niños menores de 2 años de edad y con un mayor riesgo de padecer una infección neumocócica (como aquellos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o con anemia falciforme) podrían recibir Synflorix. Por favor, consulte a su médico para obtener información acerca del número y el momento de las inyecciones para su hijo.

Si su hijo se pierde una inyección

Si su hijo no recibe una de las inyecciones, 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, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Los siguientes efectos adversos pueden ocurrir con este medicamento:

Muy frecuentes (pueden ocurrir con 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 hasta con 1 de cada 10 dosis de la vacuna)

- endurecimiento del lugar donde se administra la inyección.

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

- picor, aparición de coágulos sanguíneos, sangrado o pequeños bultos donde se administra la inyección
- náuseas, 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)

- dolor de cabeza
- erupción en la piel
- inflamación difusa en la extremidad inyectada, afectando a veces a la articulación adyacente
- urticaria

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

- convulsiones sin temperatura elevada o debidas a temperatura elevada (fiebre)
- reacciones alérgicas tales como alergias en la piel
- colapso (flacidez muscular repentina), periodos de inconsciencia o pérdida de conocimiento y palidez o cambio de color de la piel a un tono azulado.

Muy raras (pueden ocurrir hasta con 1 de cada 10.000 dosis de la vacuna)

- Reacciones alérgicas graves que se pueden reconocer por:
 - erupciones abultadas que pican (habones)
 - hinchazón, a veces de la cara o de la boca (angioedema), causando dificultad para respirar
 - colapso

Estas reacciones generalmente se producirán antes de salir de la consulta del médico. En cualquier caso, si su hijo tiene alguno de estos síntomas contacte urgentemente con un médico.

- Enfermedad de Kawasaki (algunos de los signos graves de la enfermedad son: fiebre, erupción de la piel, hinchazón de los ganglios linfáticos, inflamación y erupción de las membranas mucosas de la boca y la garganta).

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) durante los 2-3 días posteriores a la vacunación, los periodos entre respiraciones pueden ser más largos de lo normal.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Synflorix

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

- No utilice este medicamento 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.

No tire los medicamentos por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico dónde tirar los medicamentos que ya no utiliza. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Synflorix

- Los principios activos son:

Una dosis de 0,5 ml contiene:

Polisacárido del serotipo neumocócico 1 ^{1,2}	1 microgramo
Polisacárido del serotipo neumocócico 4 ^{1,2}	3 microgramos
Polisacárido del serotipo neumocócico 5 ^{1,2}	1 microgramo
Polisacárido del serotipo neumocócico 6B ^{1,2}	1 microgramo
Polisacárido del serotipo neumocócico 7F ^{1,2}	1 microgramo
Polisacárido del serotipo neumocócico 9V ^{1,2}	1 microgramo
Polisacárido del serotipo neumocócico 14 ^{1,2}	1 microgramo
Polisacárido del serotipo neumocócico 18C ^{1,3}	3 microgramos
Polisacárido del serotipo neumocócico 19F ^{1,4}	3 microgramos
Polisacárido del serotipo neumocócico 23F ^{1,2}	1 microgramo

¹ adsorbido en fosfato de aluminio

0,5 miligramos de Al³⁺

² conjugado con proteína D (derivada de *Haemophilus influenzae* no tipable) como proteína transportadora

9-16 microgramos

³ conjugado con toxoide tetánico como proteína transportadora

5-10 microgramos

⁴ 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 Pharmaceuticals s.a./n.v.

Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB

Tel: +370 5 264 90 00

info.lt@gsk.com

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД

Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.

Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.

Tel: + 420 2 22 00 11 11

cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.

Tel.: + 36-1-2255300

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd

Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel.: + 385 (0)1 6051999

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 495 5000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Latvija

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

Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: +44 (0)800 221 441
customercontactuk@gsk.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

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

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

Esta información está destinada únicamente a 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.

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

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

La vacuna debe agitarse bien antes de su uso.

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 de que su hijo reciba esta vacuna, porque contiene información importante para usted.

- 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 solamente a su hijo y no debe dársela a otras personas.
- Si su hijo experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Synflorix y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que su hijo reciba Synflorix
3. Cómo se administra Synflorix
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Synflorix
6. Contenido del envase e 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 las 6 semanas hasta los 5 años de edad frente a:

Una bacteria llamada “*Streptococcus pneumoniae*”. Esta bacteria puede causar enfermedades graves incluyendo meningitis, sepsis y bacteriemia (bacterias en el torrente sanguíneo), así como también infección de oído o neumonía.

Cómo funciona Synflorix

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

2. Qué necesita saber 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 se sienta mejor. Una infección de poca importancia, como un resfriado no debe ser un problema para la vacunación. No obstante, consúltelo antes con su médico.

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

Advertencias y precauciones:

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar esta vacuna si:

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

En niños a partir de 2 años de edad, antes o después de cualquier inyección podría producirse un desmayo, por lo que debe informar a su médico o enfermera si su hijo se ha desmayado en anteriores ocasiones tras la administración de una inyección.

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 el VIH) o una terapia inmunosupresora) podrían no beneficiarse completamente de Synflorix.

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

Uso de Synflorix con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si su hijo está recibiendo, ha recibido recientemente o podría tener que recibir otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta, o si le han administrado 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 y de los serogrupos A, C, W-135 e Y. Se utilizará un lugar de inyección diferente para cada una de las vacunas.

Su médico podría recomendarle que dé a su hijo un medicamento que baje la fiebre (como paracetamol) antes o inmediatamente después de recibir Synflorix. Esto puede ayudar a disminuir alguno de los efectos adversos (reacciones febriles) de Synflorix. Sin embargo, si su hijo ha recibido paracetamol antes o inmediatamente después de recibir Synflorix, los niveles de anticuerpos obtenidos podrían reducirse ligeramente. Se desconoce si la reducción de los niveles de anticuerpos tiene impacto en la protección frente a las enfermedades neumocócicas.

Synflorix contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio 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 (desde las 6 semanas a los 6 meses de edad) 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 inyección (de recuerdo), que se administrará al menos seis meses después de la tercera inyección.
- La primera inyección se podría administrar a partir de las 6 semanas de edad. La última inyección (de recuerdo) se podría administrar a partir de los 9 meses de edad en adelante.
- Le informarán de cuándo su hijo debe volver para las su próximas inyecciones.

Lactantes prematuros (nacidos después de la semana 27 y antes de la semana 37 de gestación): Su hijo (desde los 2 meses a los 6 meses de edad) recibirá 3 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 (de recuerdo) durante el segundo año de vida con al menos 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.

Poblaciones especiales:

Los niños menores de 2 años de edad y con un mayor riesgo de padecer una infección neumocócica (como aquellos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o con anemia falciforme) podrían recibir Synflorix. Por favor, consulte a su médico para obtener información acerca del número y el momento de las inyecciones para su hijo.

Si su hijo se pierde una inyección

Si su hijo no recibe una de las inyecciones, 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, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Los siguientes efectos adversos pueden ocurrir con este medicamento:

Muy frecuentes (pueden ocurrir con 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 hasta con 1 de cada 10 dosis de la vacuna)

- endurecimiento del lugar donde se administra la inyección.

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

- picor, aparición de coágulos sanguíneos, sangrado o pequeños bultos donde se administra la inyección
- náuseas, 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)
- dolor de cabeza

- erupción en la piel
- inflamación difusa en la extremidad inyectada, afectando a veces a la articulación adyacente
- urticaria

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

- convulsiones sin temperatura elevada o debidas a temperatura elevada (fiebre)
- reacciones alérgicas tales como alergias en la piel
- colapso (flacidez muscular repentina), periodos de inconsciencia o pérdida de conocimiento y palidez o cambio de color de la piel a un tono azulado.

Muy raras (pueden ocurrir hasta con 1 de cada 10.000 dosis de la vacuna)

- Reacciones alérgicas graves que se pueden reconocer por:
 - erupciones abultadas que pican (habones)
 - hinchazón, a veces de la cara o de la boca (angioedema), causando dificultad para respirar
 - colapso

Estas reacciones generalmente se producirán antes de salir de la consulta del médico. En cualquier caso, si su hijo tiene alguno de estos síntomas contacte urgentemente con un médico.

- Enfermedad de Kawasaki (algunos de los signos graves de la enfermedad son: fiebre, erupción de la piel, hinchazón de los ganglios linfáticos, inflamación y erupción de las membranas mucosas de la boca y la garganta).

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) durante los 2-3 días posteriores a la vacunación, los periodos entre respiraciones pueden ser más largos de lo normal.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Synflorix

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

- No utilice este medicamento 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.

No tire los medicamentos por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico dónde tirar los medicamentos que ya no utiliza. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Synflorix

- Los principios activos son:

Una dosis de 0,5 ml contiene:

Polisacárido del serotipo neumocócico 1 ^{1,2}	1 microgramo
Polisacárido del serotipo neumocócico 4 ^{1,2}	3 microgramos
Polisacárido del serotipo neumocócico 5 ^{1,2}	1 microgramo
Polisacárido del serotipo neumocócico 6B ^{1,2}	1 microgramo
Polisacárido del serotipo neumocócico 7F ^{1,2}	1 microgramo
Polisacárido del serotipo neumocócico 9V ^{1,2}	1 microgramo
Polisacárido del serotipo neumocócico 14 ^{1,2}	1 microgramo
Polisacárido del serotipo neumocócico 18C ^{1,3}	3 microgramos
Polisacárido del serotipo neumocócico 19F ^{1,4}	3 microgramos
Polisacárido del serotipo neumocócico 23F ^{1,2}	1 microgramo

¹ adsorbido en fosfato de aluminio

0,5 miligramos de Al³⁺

² conjugado con proteína D (derivada de *Haemophilus influenzae* no tipable) como proteína transportadora

9-16 microgramos

³ conjugado con toxoide tetánico como proteína transportadora

5-10 microgramos

⁴ 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 Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Lietuva

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel.: + 385 (0)1 6051999

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 495 5000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: +44 (0)800 221 441
customercontactuk@gsk.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

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

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

Esta información está destinada únicamente a 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.

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

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

La vacuna debe agitarse bien antes de su uso. 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.