

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Synflorix suspensão injetável em seringa pré-cheia

Synflorix suspensão injetável

Synflorix suspensão injetável em recipiente multidose (2 doses)

Synflorix suspensão injetável em recipiente multidose (4 doses)

Vacina pneumocócica polissacárida conjugada (adsorvida)

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contém:

Polissacárido do serotipo 1 do pneumococos ^{1,2}	1 micrograma
Polissacárido do serotipo 4 do pneumococos ^{1,2}	3 microgramas
Polissacárido do serotipo 5 do pneumococos ^{1,2}	1 micrograma
Polissacárido do serotipo 6B do pneumococos ^{1,2}	1 micrograma
Polissacárido do serotipo 7F do pneumococos ^{1,2}	1 micrograma
Polissacárido do serotipo 9V do pneumococos ^{1,2}	1 micrograma
Polissacárido do serotipo 14 do pneumococos ^{1,2}	1 micrograma
Polissacárido do serotipo 18C do pneumococos ^{1,3}	3 microgramas
Polissacárido do serotipo 19F do pneumococos ^{1,4}	3 microgramas
Polissacárido do serotipo 23F do pneumococos ^{1,2}	1 micrograma

¹ adsorvido em fosfato de alumínio

0,5 miligramas Al³⁺ no total

² conjugado com a proteína D (derivada do *Haemophilus influenzae* não tipável), proteína transportadora

9-16 microgramas

³ conjugado com o toxoide do tétano, proteína transportadora

5-10 microgramas

⁴ conjugado com o toxoide da difteria, proteína transportadora

3-6 microgramas

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injetável (injeção).

A vacina é uma suspensão branca turva.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Imunização ativa contra a doença pneumocócica invasiva, pneumonia e a otite média aguda causada pelo *Streptococcus pneumoniae* em lactentes e crianças a partir das 6 semanas até aos 5 anos de idade. Ver secções 4.4 e 5.1 para informação sobre a proteção contra os serotipos do pneumococos específicos.

A administração de Synflorix deve ser determinada com base nas recomendações oficiais tendo em consideração o impacto das doenças pneumocócicas nas diferentes faixas etárias bem como na variabilidade epidemiológica nas diferentes áreas geográficas.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Os esquemas de imunização de Synflorix devem ser baseados nas recomendações oficiais.

Recomenda-se que os indivíduos que receberam a primeira dose de Synflorix completem todo o esquema de vacinação com Synflorix.

Lactentes das 6 semanas aos 6 meses de idade

Série primária de três doses

A série de imunização recomendada para assegurar uma proteção ótima consiste em quatro doses, cada uma de 0,5 ml. A série primária em lactentes consiste em três doses com a primeira dose geralmente administrada no segundo mês de idade e com um intervalo de pelo menos 1 mês entre as doses. A primeira dose pode ser administrada logo às 6 semanas de idade. É recomendada uma dose de reforço (quarta dose) pelo menos 6 meses após a última dose da primovacinação e que pode ser administrada a partir dos 9 meses de idade (preferencialmente entre os 12 e 15 meses de idade) (ver secções 4.4 e 5.1).

Série primária de duas doses

Em alternativa, quando Synflorix é administrado como parte de um programa de imunização de lactentes de rotina, pode ser administrada uma série de três doses, cada uma de 0,5 ml. A primeira dose pode ser administrada logo às 6 semanas de idade, com uma segunda dose administrada 2 meses depois. É recomendada uma dose de reforço (terceira dose) pelo menos 6 meses após a última dose da primovacinação e que pode ser administrada a partir dos 9 meses de idade (preferencialmente entre os 12 e 15 meses de idade) (ver secção 5.1).

Lactentes recém-nascidos de pré-termo (nascidos entre as 27-36 semanas de gestação)

Nos lactentes de pré-termo nascidos após, pelo menos, 27 semanas de idade gestacional, a série de imunização recomendada consiste em quatro doses, cada uma de 0,5 ml. A série primária em lactentes consiste em três doses com a primeira dose administrada aos 2 meses de idade e com um intervalo de pelo menos 1 mês entre as doses. É recomendada uma dose de reforço (quarta dose) pelo menos 6 meses após a última dose da primovacinação (ver secções 4.4 e 5.1).

Lactentes e crianças não vacinados com ≥ 7 meses de idade

- lactentes com idade entre os 7-11 meses: O esquema de vacinação consiste em duas doses primárias de 0,5 ml com um intervalo de pelo menos 1 mês entre as doses. É recomendada uma dose de reforço (terceira dose) no segundo ano de vida com um intervalo de pelo menos 2 meses após a última dose da primovacinação.
- crianças com idade entre os 12 meses – 5 anos: O esquema de vacinação consiste em duas doses de 0,5 ml com um intervalo de pelo menos 2 meses entre as doses.

Populações especiais

Nos indivíduos com condições subjacentes que os predisponham à doença pneumocócica invasiva (tais como infecção por Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), drepanocitose ou disfunção esplénica), Synflorix pode ser administrado de acordo com os esquemas de vacinação mencionados em cima, exceto o esquema de 3 doses, que deverá ser administrado como vacinação primária em lactentes que iniciem a vacinação a partir das 6 semanas até aos 6 meses de idade (ver seções 4.4 e 5.1).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Synflorix em crianças acima dos 5 anos de idade não foram estabelecidas.

Utilização de Synflorix e outras vacinas pneumocócicas conjugadas

Estão disponíveis dados clínicos limitados sobre a utilização de Synflorix e a vacina pneumocócica conjugada 13-valente (PCV13) no esquema de imunização individual (ver secção 5.1).

Modo de administração

A vacina deve ser administrada por injeção por via intramuscular. Os locais preferenciais são a região antero-lateral da coxa nos lactentes ou o músculo deltoide do braço superior nas crianças.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou a qualquer uma das proteínas transportadoras.

Tal como com outras vacinas, a administração de Synflorix deve ser adiada nos indivíduos que apresentem doença febril aguda grave. Contudo, a presença de uma infecção ligeira, como uma constipação, não deve causar o adiamento da vacinação.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De forma a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do produto administrado devem ser claramente registados.

Antes da imunização

Tal como com todas as vacinas injetáveis, deverá dispor-se sempre de pronta supervisão e tratamento médicos adequados, em caso de ocorrência de uma reação anafilática rara após a administração da vacina.

O potencial risco de apneia e a necessidade de monitorização respiratória durante 48-72 horas devem ser considerados quando se administra a série de primo-imunização em lactentes muito prematuros (nascidos ≤ 28 semanas de gestação) e particularmente nos que apresentam história prévia de imaturidade respiratória. Como o benefício da vacinação é elevado neste grupo de lactentes, a vacinação não deve ser suspensa ou adiada.

Synflorix não deve, em circunstância alguma, ser administrado por via intravascular ou intradérmica. Não existe informação disponível sobre a administração de Synflorix por via subcutânea.

Em crianças a partir dos 2 anos de idade, pode ocorrer síncope (desmaio) após ou mesmo antes de qualquer vacinação como uma resposta psicogénica à injeção com agulhas. É importante que estejam implementados procedimentos que evitem as lesões pelos desmaios.

Tal como com outras vacinas administradas por via intramuscular, Synflorix deve ser administrado com precaução a indivíduos com trombocitopenia ou qualquer perturbação da coagulação, dada a possibilidade de ocorrência de hemorragia nestes indivíduos, após administração por via intramuscular.

Informação sobre a proteção conferida pela vacina

As recomendações oficiais sobre a imunização contra a difteria, tétano e *Haemophilus influenzae* tipo b devem ser também seguidas.

Existe evidência insuficiente que Synflorix confere proteção contra serotipos do pneumococos não incluídos na vacina, exceto para a reatividade cruzada do serotipo 19A (ver secção 5.1) ou contra o *Haemophilus influenzae* não tipável. Synflorix não confere proteção contra outros micro-organismos.

Tal como com qualquer vacina, Synflorix pode não proteger todos os indivíduos vacinados contra a doença pneumocócica invasiva, pneumonia ou otite média causadas pelos serotipos da vacina e reatividade cruzada do serotipo 19A. Adicionalmente, como a otite média e a pneumonia são causadas por muitos micro-organismos para além dos serotipos de *Streptococcus pneumoniae* representados pela vacina, é de esperar que a proteção global contra estas doenças seja limitada e substancialmente inferior que a proteção contra a doença invasiva causada pelos serotipos da vacina e pelo serotipo 19A (ver secção 5.1).

Em ensaios clínicos, Synflorix conferiu uma resposta imunitária a todos os dez serotipos incluídos na vacina, mas a magnitude de resposta variou entre os serotipos. A resposta imunitária funcional aos serotipos 1 e 5 foi inferior em magnitude à resposta contra todos os outros serotipos da vacina. Desconhece-se se esta resposta imunitária funcional inferior contra os serotipos 1 e 5 irá resultar numa eficácia protetora inferior contra a doença invasiva, pneumonia ou otite média causadas por estes serotipos (ver secção 5.1).

As crianças devem receber o esquema de doses de Synflorix adequado às suas idades na altura que iniciam a série de vacinação (ver secção 4.2).

Terapêutica imunossupressora e imunodeficiência

As crianças com resposta imunitária diminuída, quer devido à utilização de terapêutica imunossupressora, anomalia genética, infecção por VIH, exposição pré-natal à terapêutica antirretrovírica e/ou ao VIH ou por outra causa, podem ter uma resposta de anticorpos reduzida à vacinação.

Está disponível informação de segurança e de imunogenicidade em lactentes com infecção por VIH (assintomáticos ou com sintomas ligeiros, de acordo com a classificação da OMS), lactentes VIH negativos nascidos de mãe VIH positivas, crianças com drepanocitose e crianças com disfunção esplénica (ver secções 4.8 e 5.1). Não está disponível informação de segurança e de imunogenicidade com Synflorix em indivíduos de outros grupos de imunocomprometidos específicos e a vacinação deve ser considerada numa base individual (ver secção 4.2).

A administração da vacina pneumocócica conjugada não substitui a administração da vacina pneumocócica polissacárida 23-valente em crianças com ≥ 2 anos de idade com condições (tais como drepanocitose, asplenia, infecção por VIH, doenças crónicas ou que tenham outras condições de imunocompromissos) que as coloquem em risco elevado para a doença invasiva por *Streptococcus pneumoniae*. Quando recomendado, nas crianças em risco com ≥ 24 meses de idade e que já estejam primo-imunizadas com Synflorix, a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente deve ser administrada. O intervalo entre a vacina pneumocócica conjugada (Synflorix) e a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente não deve ser inferior a 8 semanas. Não existe informação disponível que indique se a administração da vacina pneumocócica polissacárida em crianças primo-imunizadas com Synflorix possa originar uma resposta diminuída a doses adicionais de pneumococos polissacáridos ou vacina pneumocócica conjugada.

Utilização profilática de antipiréticos

A administração profilática de antipiréticos antes ou imediatamente após a administração da vacina pode diminuir a incidência e a intensidade das reações febris após a vacinação. A informação clínica obtida com paracetamol e ibuprofeno sugere que a utilização profilática do paracetamol pode diminuir a taxa de febre, enquanto que o uso profilático de ibuprofeno mostrou um efeito limitado na redução da taxa de febre. A informação clínica sugere que o paracetamol pode reduzir a resposta imunitária a Synflorix. Contudo, a relevância clínica desta observação não é conhecida.

A utilização de medicamentos antipiréticos profiláticos é recomendada:

- em todas as crianças que irão receber Synflorix simultaneamente com vacinas contendo a tosse convulsa de célula completa, devido à taxa superior de reações febris (ver secção 4.8).

- em crianças com crises convulsivas ou com antecedentes de convulsões febris.
- O tratamento antipirético deve ser iniciado de acordo com as recomendações de tratamento locais.

Quantidade de Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Utilização com outras vacinas

Synflorix pode ser administrado concomitantemente com qualquer uma das seguintes vacinas monovalentes ou combinadas [incluindo DTPa-HBV-IPV/Hib e DTPw-HBV/Hib]: vacina contra a difteria-tétano-tosse convulsa acelular (DTPa), vacina contra a hepatite B (HBV), vacina contra a poliomielite inativada (IPV), vacina contra o *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacina contra a difteria-tétano-tosse convulsa de célula completa (DTPw), vacina contra o sarampo-papeira-rubéola (MMR), vacina contra a varicela (V), vacina meningocócica do serogrupo C conjugada (conjugados CRM₁₉₇ e TT), vacina conjugada contra o meningococo dos serogrupos A, C, W-135 e Y (conjugado TT), vacina contra a poliomielite oral (OPV) e vacina contra o rotavírus oral. As diferentes vacinas injetáveis devem ser sempre administradas em locais de injeção diferentes.

Os ensaios clínicos demonstraram que a resposta imunitária e o perfil de segurança das vacinas administradas concomitantemente não foram afetados, com a exceção da resposta ao vírus inativado da poliomielite tipo 2, para o qual foram observados resultados inconsistentes nos diferentes estudos (a seroproteção variou de 78% a 100%). Adicionalmente, quando a vacina conjugada contra o meningococo dos serogrupos A, C, W-135 e Y (conjugado TT) foi administrada concomitantemente com uma dose de reforço de Synflorix durante o segundo ano de vida em crianças primovacinadas com 3 doses de Synflorix, foram observados concentrações médias geométricas (*geometric mean concentration - GMC*) e títulos médios geométricos pelo ensaio de opsonofagocitose (*opsonophagocytic assay geometric mean titre – GMT* por OPA) de anticorpos inferiores para um serotipo do pneumococos (18C). Nos outros nove serotipos do pneumococos não se observou impacto da administração concomitante. Foi observado aumento da resposta de anticorpos aos抗énios do conjugado Hib-TT, da difteria e do tétano. A relevância clínica destas observações não é conhecida.

Utilização com medicamentos imunossupressores sistémicos

Tal como com outras vacinas, pode ser esperado que os doentes sob tratamento imunossupressor possam não obter uma resposta adequada.

Utilização com a administração profilática de antipiréticos

A informação clínica sugere que a administração profilática de paracetamol, usado para reduzir a taxa de possíveis reações febris após a vacinação, pode reduzir a resposta imunitária a Synflorix. Contudo, a relevância clínica desta observação não é conhecida. Ver secção 4.4.

4.6 Fertilidade e gravidez e aleitamento

Synflorix não se destina a ser administrado em adultos. Não existe informação disponível no ser humano sobre o uso durante a gravidez ou amamentação nem estudos de reprodução em animais.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

Sumário do perfil de segurança

A avaliação da segurança de Synflorix foi baseada em ensaios clínicos que envolveram a administração de 63.905 doses de Synflorix a 22.429 crianças saudáveis e 137 lactentes de pré-termo como vacinação primária. No segundo ano de vida foi ainda administrada uma dose de reforço de Synflorix a 19.466 crianças e 116 lactentes de pré-termo.

A segurança foi também avaliada em 435 crianças dos 2 aos 5 anos de idade não vacinadas anteriormente, das quais, 285 indivíduos receberam 2 doses de Synflorix.

Em todos os ensaios clínicos, Synflorix foi administrado concomitantemente com as vacinas recomendadas na infância.

Nos lactentes, as reações adversas mais frequentemente observadas após a vacinação primária foram vermelhidão no local da injeção e irritabilidade, que ocorreram aproximadamente 41% e 55% de todas as doses, respetivamente. Após a vacinação de reforço, as reações adversas mais frequentes foram dor no local da injeção e irritabilidade, que ocorreram aproximadamente em 51% e 53%, respetivamente. A maioria destas reações foi de gravidade leve a moderada e de curta duração.

Não foi observado um aumento na incidência ou gravidade das reações adversas com as doses subsequentes da série de vacinação primária.

A reactogenicidade local da série de vacinação primária foi semelhante em lactentes < 12 meses de idade e em crianças > 12 meses de idade, exceto para a dor no local de injeção em que a incidência aumentou com o aumento da idade: a dor foi notificada em mais de 39% dos lactentes < 12 meses de idade e em mais de 58% das crianças > 12 meses de idade.

Após a administração da dose de reforço, as crianças > 12 meses de idade têm maior probabilidade de manifestarem reações no local da injeção, comparativamente às taxas observadas nos lactentes durante as séries de imunização primária com Synflorix.

Após a vacinação de alcance (*catch-up*) em crianças dos 12 aos 23 meses de idade, a urticária foi notificada mais frequentemente (pouco frequente), comparativamente às taxas observadas em lactentes durante a vacinação primária ou de reforço.

A reactogenicidade foi superior nas crianças que receberam concomitantemente vacinas contendo a tosse convulsa de célula completa. Num ensaio clínico, as crianças receberam Synflorix (N=603) ou Prevenar 7-valente (N=203) concomitantemente com a vacina contendo DTPw. Após o esquema de vacinação primária, foi descrito febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ e $> 39^{\circ}\text{C}$, respetivamente, em 86,1% e 14,7% das crianças que receberam Synflorix e em 82,9% e 11,6% das crianças vacinadas com Prevenar 7-valente.

Em ensaios clínicos comparativos, a incidência dos acontecimentos adversos locais e gerais descritos nos 4 dias após cada dose de vacina foi dentro do mesmo intervalo do que após a vacinação com Prevenar 7-valente.

Lista das reações adversas em formato tabelar

As reações adversas (para todos os grupos etários) foram classificadas por frequência.

As frequências são descritas como:

Muito frequentes:	($\geq 1/10$)
Frequentes:	($\geq 1/100, < 1/10$)
Pouco frequentes:	($\geq 1/1.000, < 1/100$)
Raros:	($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
Muito raros:	(< 1/10.000)

Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Ensaios clínicos		
Doenças do sistema imunitário	Raros	Reações alérgicas (tais como eczema, dermatite alérgica, dermatite atópica)
	Muito raros	Angioedema
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Perda de apetite
Perturbações do foro psiquiátrico	Muito frequentes	Irritabilidade
	Pouco frequentes	Choro não habitual
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Sonolência
	Raros	Convulsões (incluindo convulsões febris)
Vasculopatias	Muito raros	Doença de Kawasaki
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Pouco frequentes	Apneia em lactentes muito prematuros (≤ 28 semanas de gestação) (ver secção 4.4)
Doenças gastrointestinais	Pouco frequentes	Diarreia, vômitos
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Erupções cutâneas
	Raros	Urticária
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, retal (< 2 anos de idade), dor, vermelhidão, inchaço no local de injeção.
	Frequentes	Febre $> 39^{\circ}\text{C}$, retal (< 2 anos de idade), reações no local de injeção como endurecimento no local de injeção.
	Pouco frequentes	Reações no local de injeção como hematoma, hemorragia e nódulo no local de injeção
<i>Reações adversas adicionadamente notificadas após a vacinação de reforço das series primárias e/ou vacinação no grupo de alcance (catch-up):</i>		
Doenças do sistema nervoso	Pouco frequentes	Dor de cabeça (2 aos 5 anos de idade)
Doenças gastrointestinais	Pouco frequentes	Náuseas (2 aos 5 anos de idade)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, retal (2 aos 5 anos de idade)
	Pouco frequentes	Febre $> 40^{\circ}\text{C}$, retal (< 2 anos de idade), febre $> 39^{\circ}\text{C}$, retal (2 aos 5 anos de idade), reações no local de injeção como inchaço difuso do membro da injeção, por vezes envolvendo a articulação adjacente, prurido.
Experiência após a comercialização		
Doenças do sistema imunitário	Muito raros	Anafilaxia
Doenças do sistema nervoso	Raros	Episódio hipotônico-hiporesponsivo

Populações especiais

A segurança de Synflorix foi avaliada em 83 lactentes VIH positivos (VIH+/+) (assintomáticos ou com sintomas ligeiros, de acordo com a OMS), 101 lactentes VIH negativos nascidos de mães VIH positivas (VIH+/-) e 50 lactentes com drepanocitose em que lhes foi administrada a vacinação primária. Entre estes, a dose de reforço foi administrada a 76, 96 e 49 lactentes, respetivamente. A segurança de Synflorix foi também avaliada em 50 crianças com drepanocitose que iniciaram a vacinação aos 7-11 meses de idade, sendo que a todas foi administrada a dose de reforço, e em 50 crianças com drepanocitose que iniciaram a vacinação aos 12-23 meses de idade. Os resultados

sugerem comparável reactogenicidade e perfil de segurança de Synflorix entre os grupos de alto risco e crianças saudáveis.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não foram descritos casos de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: vacinas, vacinas pneumocócicas, código ATC: J07AL52

Informação epidemiológica

Os 10 serotipos do pneumococos incluídos nesta vacina representam a maioria dos serotipos causadores de doença na Europa, cobrindo aproximadamente 56% a 90% da doença pneumocócica invasiva (DPI) em crianças < 5 anos de idade. Nesta faixa etária, os serotipos 1, 5 e 7F contabilizam 3,3% a 24,1% da DPI, dependendo do país e período de tempo estudados.

A pneumonia de diferentes etiologias é uma das principais causas de morbidade e mortalidade na infância, globalmente. Em estudos prospectivos foi estimado que os *Streptococcus pneumoniae* são responsáveis por 30-50% dos casos de pneumonia.

A otite média aguda (OMA) é uma doença frequente na infância com diferentes etiologias. As bactérias podem ser responsáveis por 60-70% dos episódios clínicos de OMA. Os *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* não tipável (NTHi) são mundialmente a causa mais frequente da OMA por bactérias.

Eficácia e efetividade nos ensaios clínicos

Num ensaio clínico de larga escala de fase III/IV, controlado, em dupla ocultação, com aleatorização de *cluster*, realizado na Finlândia (FinIP), as crianças foram distribuídas aleatoriamente em 4 grupos de acordo com os dois esquemas de vacinação de lactentes [esquema primário de 2 doses (3, 5 meses de idade) ou de 3 doses (3, 4, 5 meses de idade) seguido de uma dose de reforço aos 11 meses de idade] para a administração de Synflorix (2/3 dos *clusters*) ou de vacinas contra as hepatites como controlo (1/3 dos *clusters*). Nas coortes de alcance (*catch-up*), às crianças entre os 7-11 anos de idade aquando da primeira dose de vacina foi administrado Synflorix ou a vacina de controlo contra a hepatite B de acordo com o esquema de vacinação primária de 2 doses seguido de uma dose de reforço e às crianças entre os 12-18 meses de idade aquando da primeira dose de vacina foram administradas 2 doses de Synflorix ou da vacina de controlo contra a hepatite A. A média do período de seguimento, desde a primeira vacinação, foi de 24 a 28 meses para a doença invasiva e pneumonia diagnosticada pelo hospital. Num estudo restrito, os lactentes foram seguidos até aproximadamente aos 21 meses de idade para avaliação do impacto nos transportados na nasofaringe e AOM diagnosticada clinicamente e notificada pelos pais.

Num ensaio clínico de larga escala de fase III, em dupla ocultação, com aleatorização (*Clinical Otitis Media and Pneumonia Study - COMPAS*), realizado na Argentina, Panamá e Colômbia, a lactentes saudáveis das 6 às 16 semanas de idade foi administrado Synflorix ou a vacina contra a hepatite B de

controlo aos 2, 4 e 6 meses de idade, seguido de respetivamente da administração de Synflorix ou da vacina contra a hepatite A de controlo dos 15 aos 18 meses de idade.

Doença pneumocócica invasiva (que inclui sépsis, meningite, pneumonia bacteriemica, bactriemia)

Eficácia/efetividade em lactentes na coorte de idade inferior aos 7 meses no recrutamento

A eficácia ou efetividade da vacina (EV) foi demonstrada para a prevenção da DPI confirmada por cultura pelos serotipos dos pneumococos da vacina quando Synflorix foi administrado aos lactentes nos esquemas 2+1 ou 3+1 no ensaio clínico FinIP ou no esquema 3+1 no ensaio clínico COMPAS (ver Tabela 1).

Tabela 1: Número de casos de DPI pelos serotipos da vacina e efetividade da vacina (FinIP) ou eficácia da vacina (COMPAS) nos lactentes com idade inferior aos 7 meses no recrutamento aos quais foi administrada pelo menos uma dose de vacina (Coorte de lactentes vacinados total)

Tipo de DPI	FinIP					COMPAS		
	Nº de casos de DPI			EV (IC 95%)		Nº de casos de DPI		EV (IC 95%)
	Synflorix esquema 3+1	Synflorix esquema 2+1	Controlo ⁽²⁾	esquema 3+1	esquema 2+1	Synflorix esquema 3+1	Controlo	esquema 3+1
	N 10.273	N 10.054	N 10.200			N 11.798	N 11.799	
DPI pelo serotipo da vacina ⁽¹⁾	0	1	12	100% ⁽³⁾ (82,8; 100)	91,8% ⁽⁴⁾ (58,3; 99,6)	0	18	100% ⁽⁵⁾ (77,3; 100)
DPI pelo serotipo 6B	0	0	5	100% (54,9; 100)	100% (54,5; 100)	0	2	-
DPI pelo serotipo 14	0	0	4	100% (39,6; 100)	100% (43,3; 100)	0	9	100% (49,5; 100)

DPI Doença pneumocócica invasiva

EV Efetividade da vacina (FinIP) ou eficácia da vacina (COMPAS)

N número de indivíduos por grupo

IC Intervalo de Confiança

(1) No ensaio clínico FinIP, exceto para os serotipos 6B e 14, os casos de DPI pelos serotipos da vacina confirmados por cultura incluíram o 7F (1 caso nos *clusters* de Synflorix 2+1), 18C, 19F e 23F (1 caso de cada nos *clusters* de controlo). No ensaio clínico COMPAS, os serotipos 5 (2 casos), 18C (4 casos) e 23F (1 caso) foram detetados no grupo controlo em adição aos serotipos 6B e 14.

(2) os 2 grupos dos *clusters* de controlo de lactentes foram agrupados

(3) valor de p<0,0001

(4) valor de p=0,0009

(5) na coorte ATP, a VE foi de 100% (IC 95%: 74,3; 100%; 0 versus 16 casos)

No ensaio clínico FinIP, a efetividade da vacina observada globalmente contra a DPI confirmada por cultura foi de 100% (IC 95%: 85,6; 100; 0 versus 14 casos) para o esquema 3+1, 85,8% (IC 95%: 49,1; 97,8; 2 versus 14 casos) para o esquema 2+1 e 93,0% (IC 95%, 74,9-98,9; 2 versus 14 casos) independentemente do esquema de vacinação primária. No ensaio clínico COMPAS foi de 66,7% (IC 95%: 21,8; 85,9; 7 versus 21 casos).

Efetividade após a imunização de alcance (catch-up)

Entre as 15.447 crianças das coortes da vacinação de alcance (*catch-up*) não ocorreram casos de DPI confirmados por cultura nos grupos de Synflorix, enquanto que foram observados 5 casos de DPI pelos serotipos da vacina nos grupos de controlo (serotipos 4, 6B, 7F, 14 e 19F).

Pneumonia

A eficácia contra a pneumonia foi avaliada no ensaio clínico COMPAS. A duração média do período de seguimento desde as 2 semanas após a dose 3 na coorte ATP foi de 23 meses (variando dos 0 aos 34 meses) para a análise interina (AI) e de 30 meses (variando dos 0 aos 44 meses) para a análise de fim do estudo. No final desta análise interina ou de fim do estudo do período de seguimento do ATP, a idade média foi de 29 meses (variando dos 4 aos 41 meses) e de 36 meses (variando dos 4 aos 50 meses), respetivamente. A proporção de indivíduos a que foi administrada a dose de reforço na coorte ATP foi de 92,3% em ambas as análises.

A eficácia de Synflorix contra os primeiros episódios de provável Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC) bacteriana ocorridos a partir das 2 semanas após a administração da 3^a dose foi demonstrada na coorte ATP (valor $P \leq 0,002$) na análise interina (conduzida por acontecimentos; objetivo primário).

A provável PAC bacteriana (PAC-B) é definida como casos de PAC confirmados radiologicamente com consolidação alveolar/efusão pleural no raio-X ao tórax ou com infiltrados não alveolares mas com proteína C reativa ≥ 40 mg/l.

A eficácia da vacina contra a PAC-B observada na análise interina é apresentada seguidamente (tabela 2).

Tabela 2: Número e percentagem de indivíduos com os primeiros episódios de PAC-B ocorridos a partir das 2 semanas após a administração da 3^a dose de Synflorix ou da vacina de controlo e eficácia da vacina (coorte ATP)

Synflorix N=10.295		Vacina de controlo N=10.201		Eficácia da vacina
n	% (n/N)	n	% (n/N)	
240	2,3%	304	3,0%	22,0% (IC 95%: 7,7; 34,2)

N = número de indivíduos por grupo

n/% = número/percentagem de indivíduos que notificaram o primeiro episódio de PAC-B em qualquer altura a partir das 2 semanas após a administração da 3^a dose

IC = Intervalo de Confiança

Na análise interina (coorte ATP), a eficácia da vacina contra os primeiros episódios de PAC com consolidação alveolar ou efusão pleural (PAC-C, definição da OMS) foi de 25,7% (IC 95%: 8,4; 39,6) e contra os primeiros episódios de suspeita clínica de PAC referenciada para raio-X foi de 6,7% (IC 95%: 0,7; 12,3).

Na análise de fim do estudo (coorte ATP), a eficácia da vacina (primeiros episódios) contra a PAC-B foi de 18,2% (IC 95%: 4,1; 30,3), contra a PAC-C foi de 22,4% (IC 95%: 5,7; 36,1) e contra a suspeita clínica de PAC referenciada para raio-X foi de 7,3% (IC 95%: 1,6; 12,6). A eficácia foi de 100% (IC 95%: 41,9; 100) contra pneumonia pneumocócica bacteriémica ou empiema devido aos serotipos da vacina. A proteção contra a PAC-B antes da dose de reforço e em qualquer altura ou após a dose de reforço foi de 13,6% (IC 95%: -11,3; 33,0) e de 21,7% (IC 95%: 3,4; 36,5), respetivamente. Para a PAC-C foi de 15,1% (IC 95%: -15,5; 37,6) e de 26,3% (IC 95%: 4,4; 43,2), respetivamente.

A redução de PAC-B e de PAC-C foi superior em crianças < 36 meses de idade (eficácia da vacina de 20,6% (IC 95%: 6,5; 32,6) e de 24,2% (IC 95%: 7,4; 38,0), respetivamente). Os resultados de eficácia da vacina em crianças > 36 meses de idade sugerem um declínio da proteção. A persistência da proteção contra a PAC-B e a PAC-C após os 36 meses de idade não está atualmente estabelecida.

Os resultados do estudo COMPAS, que foi realizado na América Latina, devem ser interpretados com precaução devido à possibilidade de diferenças epidemiológicas na pneumonia nas diferentes localizações geográficas.

No ensaio clínico FinIP, a efetividade da vacina na redução de casos de pneumonia diagnosticados pelo hospital (identificados com base nos códigos ICD 10 para a pneumonia) foi de 26,7% (IC 95%: 4,9; 43,5) no esquema de vacinação dos lactentes de 3+1 e de 29,3% (IC 95%: 7,5; 46,3) no esquema de vacinação de lactentes de 2+1. Para a vacinação de alcance (*catch-up*), a efetividade da vacina foi de 33,2% (IC 95%: 3,0; 53,4) na coorte dos 7-11 meses e de 22,4% (IC 95%: -8,7; 44,8) na coorte dos 12-18 meses.

Otite média aguda (OMA)

Foram realizados dois ensaios clínicos de eficácia, COMPAS e POET (*Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial*) com vacinas pneumocócicas conjugadas contendo a proteína D: Synflorix e uma vacina conjugada 11-valente em investigação (que incluía adicionalmente o serotipo 3), respetivamente.

No ensaio clínico COMPAS, foram incluídos 7.214 indivíduos [coorte vacinada total *Total Vaccinated cohort* (TVC)] na análise de eficácia da OMA, dos quais 5.989 indivíduos eram da coorte ATP (Tabela 3).

Tabela 3: Eficácia da vacina contra a OMA(1) no ensaio clínico COMPAS

Tipo ou causa de OMA	Eficácia da vacina (IC 95%)
	ATP ⁽²⁾
OMA clínica	16,1% (-1,1; 30,4) ⁽³⁾
Qualquer serotipo do pneumococos	56,1% (13,4; 77,8)
10 serotipos do pneumococos da vacina	67,1% (17,0; 86,9)
<i>Haemophilus influenzae</i> não tipável (NTHi)	15,0% ⁽⁴⁾ (-83,8; 60,7)

IC Intervalo de Confiança

(1) Primeiro episódio

(2) Período de seguimento de até ao máximo de 40 meses desde as 2 semanas após a terceira dose primária

(3) Sem significado estatístico pelo critério pré-definido (um braço p=0,032). Contudo, na coorte TVC, a eficácia da vacina contra o primeiro episódio de OMA clínica foi de 19% (IC 95%: 4,4; 31,4).

(4) Sem significado estatístico.

Num outro ensaio clínico de grande escala, duplamente cego e com aleatorização (POET), realizado na República Checa e Eslováquia, 4.907 lactentes (coorte ATP) receberam a vacina em investigação 11-valente (11Pn-PD) que continha os 10 serotipos de Synflorix (juntamente com o serotipo 3 para o qual não foi demonstrada eficácia) ou uma vacina controlo (vacina contra a hepatite A), de acordo com o esquema de vacinação 3, 4, 5 e 12-15 meses.

A eficácia da vacina 11Pn-PD contra a primeira ocorrência de um episódio de OMA por um serotipo da vacina foi de 52,6% (IC 95%: 35,0; 65,5). A eficácia específica por serotipo contra o primeiro episódio de OMA foi demonstrada para os 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) e 23F (70,8%, IC 95%: 20,8; 89,2). Para os outros serotipos da vacina, o número de casos de OMA foi demasiado limitado para permitir que seja retirada qualquer conclusão sobre a eficácia. A eficácia contra qualquer episódio de OMA devido a qualquer serotipo do pneumococos foi de 51,5% (IC 95%: 36,8; 62,9). A eficácia da vacina contra o primeiro episódio de OMA por NTHi foi de 31,1% (IC 95%: -3,7; 54,2, sem significado). A eficácia contra qualquer episódio de OMA por NTHi foi de 35,3% (IC 95%: 1,8; 57,4). A eficácia da vacina estimada

contra qualquer episódio clínico de otite média, independentemente da etiologia, foi de 33,6% (IC 95%: 20,8; 44,3).

Com base na ligação imunológica da resposta funcional da vacina (OPA) de Synflorix com a da formulação 11-valente administrada no POET, é esperado que Synflorix confira eficácia protetora idêntica contra a OMA pneumocócica.

Quer no ensaio clínico COMPAS (com base em poucos casos notificados) quer no ensaio clínico POET não foi observado um aumento na incidência de OMA devido a outros patogénios bacterianos ou serotipos não incluídos na vacina/não relacionados com a vacina.

A efetividade contra a OMA diagnosticada clinicamente e notificada pelos pais foi avaliada num estudo restrito incluído no ensaio clínico FinIP. A efetividade foi de 6,1% (IC 95%: -2,7; 14,1) para o esquema 3+1 e 7,4% (IC 95%: -2,8; 16,6) para o esquema 2+1 para este objetivo de OMA em lactentes da coorte vacinada.

Impacto sobre os transportados na nasofaringe (nasopharyngeal carriage -NPC)

O efeito de Synflorix sobre os transportados na nasofaringe foi avaliado em 2 ensaios clínicos de dupla ocultação, com aleatorização e utilizando um controlo inativo: no estudo restrito do ensaio clínico FinIP realizado na Finlândia (5.023 indivíduos) e no ensaio clínico COMPAS (1.700 indivíduos).

Tanto no ensaio clínico COMPAS como no estudo restrito finlandês, após a dose de reforço foi observado que Synflorix reduziu os transportados dos tipos incluídos na vacina com um aparente aumento dos serotipos não incluídos na vacina (excluindo não relacionados com a vacina). Os resultados não foram estatisticamente significativos ao longo de toda a análise no ensaio clínico COMPAS. Contudo, analisados conjuntamente verificou-se uma tendência para a diminuição nos transportados pneumocócicos em geral.

Nos dois ensaios clínicos, verificou-se uma diminuição significativa nos serotipos 6B e 19F individualmente. No estudo restrito finlandês, foi ainda observada uma redução significativa nos serotipos 14, 23F individualmente e, no esquema de primovacinação de 3 doses, para a reatividade cruzada para o serotipo 19A.

Num ensaio clínico que avaliou os transportados na nasofaringe em lactentes VIH positivos (N = 83) e em lactentes VIH negativos nascidos de mães VIH positivas (N = 101), comparativamente a lactentes VIH negativos nascidos de mães VIH negativas (N = 100). A exposição ou a infecção por VIH não parecem alterar o efeito de Synflorix nos transportados pneumocócicos até aos 24-27 meses de idade, i.e., até 15 meses após a administração da dose de reforço.

Efetividade na vigilância pós comercialização

No Brasil, Synflorix foi introduzido no programa nacional de imunização (PNV) com o esquema de vacinação de 3+1 em lactentes (2, 4, 6 meses de idade e uma dose de reforço aos 12 meses) com uma campanha de alcance (*catch-up*) em crianças até aos 2 anos de idade. Com base em quase 3 anos de vigilância após a introdução de Synflorix, um estudo de correspondência caso-controlo comunicou uma diminuição significativa, confirmada por PCR ou cultura, de DPI devida a qualquer serotipo da vacina e DPI devida aos serotipos individuais 6B, 14 e 19A.

Tabela 4: Sumário da efetividade de Synflorix contra a DPI no Brasil

Tipos de DPI ⁽¹⁾	Efetividade ajustada ⁽²⁾ % (IC 95%)
-----------------------------	---

DPI por qualquer serotipo da vacina ⁽³⁾	83,8% (65,9; 92,3)
- Pneumonia invasiva ou bacteriemia	81,3% (46,9; 93,4)
- Meningite	87,7% (61,4; 96,1)
DPI devido a serotipos individuais ⁽⁴⁾	
- 6B	82,8% (23,8; 96,1)
- 14	87,7% (60,8; 96,1)
- 19A	82,2% (10,7; 96,4)

(1) DPI confirmada por cultura ou PCR

(2) A efetividade ajustada representa a redução percentual na DPI no grupo vacinado com Synflorix em comparação com o grupo não vacinado, controlando para fatores de confundimento.

(3) Os casos confirmados por cultura ou PCR para os serotipos 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F contribuíram para a análise.

(4) Serotipos individuais para os quais o significado estatístico foi atingido na análise de efetividade controlando os fatores de confundimento (não foi efetuado o ajuste para a multiplicidade).

Na Finlândia, Synflorix foi no PNV com o esquema de vacinação de 2+1 em lactentes (3,5 meses de idade e uma dose de reforço aos 12 meses) sem uma campanha de alcance (*catch-up*). A comparação entre antes e após o PNV sugere uma diminuição significativa na incidência de qualquer DPI confirmada por cultura, DPI por qualquer serotipo da vacina e DPI devido ao serotipo 19A.

Tabela 5: Taxas de DPI e as reduções nas taxas correspondentes na Finlândia

DPI	Incidência por 100.000 indivíduos- anos		Redução da taxa relativa ⁽¹⁾ % (IC 95%)
	Antes do PNV	Após o PNV	
Qualquer confirmada por cultura	62,9	12,9	80% (72; 85)
Qualquer serotipo da vacina ⁽²⁾	49,1	4,2	92% (86; 95)
Serotipo 19A	5,5	2,1	62% (20; 85)

(1) A redução da taxa relativa indica em quanto foi reduzida a incidência de DPI em crianças ≤ 5 anos de idade na coorte de Synflorix (seguida durante os 3 anos de introdução no PNV) versus a idade e a época correspondente nas coortes não vacinadas historicamente (cada seguida por períodos de 3 anos antes da introdução de Synflorix no PNV).

(2) Os casos confirmados por cultura para os serotipos 1, 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F contribuíram para a análise.

No Québec, Canadá, Synflorix foi introduzido no programa de imunização de lactentes (2 doses primárias nos lactentes com idade inferior a 6 meses e uma dose de reforço aos 12 meses) após 4,5 anos de utilização de Prevenar 7-valente. Com base em 1,5 anos de vigilância após a introdução de Synflorix, com uma cobertura superior a 90% no grupo etário elegível para a vacina, foi observada uma diminuição da incidência de DPI pelos serotipos da vacina (principalmente devido a alterações na doença pelo serotipo 7F) sem o aumento concomitante da incidência de DPI pelos serotipos não incluídos na vacina. No global, a incidência de DPI foi de 35/100.000 indivíduos por ano nas coortes expostas a Synflorix e 64/100.000 indivíduos por ano nas expostas a Prevenar 7-valente, representando uma diferença com significado estatístico ($p=0,03$). A causa-e-efeito direta não pode ser inferida pelos estudos observacionais deste tipo.

Dados de imunogenicidade

Não inferioridade imunológica face à Prevenar-7 valente

A avaliação da eficácia potencial contra a DPI antes da AIM foi baseada na comparação das respostas imunitárias aos sete serotipos comuns entre Synflorix e outra vacina pneumocócica conjugada, para a qual a eficácia protetora foi anteriormente avaliada (i.e. Prevenar 7-valente), conforme recomendado pela OMS. Foram também medidas as respostas imunológicas aos três serotipos adicionais de Synflorix.

Num ensaio clínico de comparação direta com Prevenar 7-valente, foi demonstrada a não inferioridade da resposta imunológica a Synflorix medida por ELISA para todos os serotipos, exceto para o 6B e 23F (limite superior do IC 96,5% relativo à diferença entre os grupos >10%) (Tabela 6). Para os serotipos 6B e 23F, respectivamente, 65,9% e 81,4% dos lactentes vacinados aos 2, 3 e 4 meses, atingiram o limiar de anticorpos (i.e. 0,20 µg/ml), um mês após a terceira dose de Synflorix, versus 79,0% e 94,1%, respectivamente, após três doses de Prevenar 7-valente. A relevância clínica destas diferenças não é clara, uma vez que foi observado que Synflorix é efetivo contra a DPI causada pelo serotipo 6B num ensaio clínico de dupla-ocultação com aleatorização de *cluster* (ver Tabela 1).

A percentagem de indivíduos vacinados que atingiram o limiar para os três serotipos adicionais de Synflorix (1, 5 e 7F) foi respectivamente 97,3%, 99,0% e 99,5% e foi pelo menos tão boa como a resposta agregada de Prevenar 7-valente contra os 7 serotipos comuns (95,8%).

Tabela 6: Análise comparativa entre Prevenar 7-valente e Synflorix em percentagem de indivíduos com concentrações de anticorpos $\geq 0,20 \mu\text{g}/\text{ml}$, um mês após a dose 3

Anticorpo	Synflorix		Prevenar 7-valente		Diferença na % $\geq 0,20 \mu\text{g}/\text{ml}$ (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

As Concentrações Médias Geométricas (*Geometric Mean Concentrations* - GMC) de anticorpos após a primovacinação conferidas por Synflorix contra os sete serotipos comuns foram inferiores às conferidas por Prevenar 7-valente. As GMC antes da dose de reforço (8 a 12 meses após a última dose da primovacinação) foram no geral idênticas para as duas vacinas. Após a dose de reforço, as GMC conferidas por Synflorix foram inferiores para a maioria dos serotipos comuns com Prevenar 7-valente.

No mesmo ensaio clínico, Synflorix demonstrou gerar anticorpos funcionais contra todos os serotipos da vacina. Para cada um dos sete serotipos comuns, 87,7% a 100% dos indivíduos vacinados com Synflorix, e 92,1% a 100% dos indivíduos vacinados com Prevenar 7-valente atingiram títulos OPA ≥ 8 , um mês após a terceira dose. A diferença entre ambas as vacinas em termos de percentagem de indivíduos com títulos OPA ≥ 8 foi <5% para todos os serotipos comuns, incluindo o 6B e 23F. Após a imunização primária e de reforço, os Títulos Médios Geométricos (*Geometric Mean Titres* - GMT) de anticorpos OPA conferidos por Synflorix foram inferiores aos conferidos por Prevenar 7-valente para os sete serotipos comuns, exceto para o serotipo 19F.

Para os serotipos 1, 5 e 7F, as percentagens de indivíduos vacinados com Synflorix que atingiram títulos OPA ≥ 8 foram, respectivamente, 65,7%, 90,9% e 99,6% após o esquema de vacinação primária e 91,0%, 96,3% e 100% após a dose de reforço. A resposta OPA para os serotipos 1 e 5 foi inferior em magnitude, relativamente à resposta para cada um dos outros serotipos. As implicações deste achado para a eficácia protetora não são conhecidas. A resposta para o serotipo 7F foi no mesmo intervalo que a dos sete serotipos comuns às duas vacinas.

Foi também demonstrado que Synflorix induz uma resposta imunitária à reatividade cruzada do serotipo 19A com 48,8% (IC 95%: 42,9; 54,7) dos indivíduos vacinados a atingirem títulos OPA \geq 8 um mês após a dose de reforço.

A administração da quarta dose (dose de reforço) no segundo ano de vida conferiu uma resposta de anticorpos anamnéstica, medida por ELISA e OPA, para os serotipos da vacina e para a reatividade cruzada do serotipo 19A, demonstrando a indução de memória imunológica após o esquema de vacinação primária de 3 doses.

Dados de imunogenicidade adicionais

Lactentes das 6 semanas aos 6 meses de idade:

Esquema de vacinação primária de 3 doses

Nos ensaios clínicos, foi avaliada a imunogenicidade de Synflorix após a série de vacinação primária de 3 doses (6941 indivíduos) administrada de acordo com os diferentes calendários de vacinação (incluindo 6-10-14 semanas, 2-3-4, 3-4-5 ou 2-4-6 meses de idade) e após a quarta dose (dose de reforço) (5645 indivíduos) administrada pelo menos 6 meses após a última dose da primovacinação e a partir dos 9 meses de idade. No geral, foram observadas respostas comparáveis às vacinas para os diferentes esquemas, embora respostas imunitárias um pouco superiores foram verificadas para o esquema de 2-4-6 meses.

Esquema de vacinação primária de 2 doses

Nos ensaios clínicos, a imunogenicidade de Synflorix foi avaliada após a série de vacinação primária de 2 doses (470 indivíduos) administrada de acordo com os diferentes calendários de vacinação (incluindo 6-14 semanas, 2-4 ou 3-5 meses de idade) e após a terceira dose (dose de reforço) (470 indivíduos) administrada pelo menos 6 meses após a última dose da primovacinação e a partir dos 9 meses de idade.

Um ensaio clínico avaliou a imunogenicidade de Synflorix em indivíduos primovacinados com 2 doses ou com 3 doses em quatro países europeus. Apesar de não ter ocorrido uma diferença significativa entre os dois grupos nas percentagens de indivíduos com concentrações de anticorpos \geq 0,20 µg/ml (ELISA), a percentagem de indivíduos para os serotipos 6B e 23F foi inferior à dos outros serotipos da vacina (Tabela 7 e Tabela 8). A percentagem de indivíduos com títulos OPA \geq 8 nos indivíduos primovacinados com 2 doses, em comparação com os indivíduos primovacinados com 3 doses, foi inferior para os serotipos 6B, 18C e 23F (74,4%, 82,8%, 86,3% para o esquema de 2 doses, respectivamente, e 88,9%, 96,2%, 97,7% para o esquema de 3 doses, respectivamente). No global, a persistência da resposta imunitária até à dose de reforço aos 11 meses de idade foi inferior nos indivíduos primovacinados com 2 doses. Em ambos os esquemas, foi observada uma resposta à dose de reforço indicativa da primo-imunização imunológica para cada serotipo da vacina (Tabela 7 e Tabela 8). Após a dose de reforço, foram observadas percentagens inferiores de indivíduos com títulos OPA \geq 8 no esquema de 2 doses para os serotipos 5 (87,2% versus 97,5% para os indivíduos primovacinados com 3 doses) e 6B (81,1% versus 90,3%), todas as outras respostas foram comparáveis.

Tabela 7: Percentagem de indivíduos primovacinados com 2 doses com concentrações de anticorpos \geq 0,20 µg/ml, um mês após a primo-imunização e um mês após o reforço

Anticorpo	\geq 0,20 µg/ml (ELISA)					
	Após a primovacinação			Após o reforço		
	%	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

Tabela 8: Percentagem de indivíduos primovacinados com 3 doses com concentrações de anticorpos $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$, um mês após a primo-imunização e um mês após o reforço

Anticorpo	$\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ (ELISA)					
	Após a primovacinação			Após o reforço		
	%	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

Relativamente à reatividade cruzada do serotipo 19A, foram observados GMCs de anticorpos por ELISA semelhantes após a primovacinação e após a dose de reforço para o esquema de 2 doses [0,14 $\mu\text{g/ml}$ (IC 95%: 0,12; 0,17) e 0,73 $\mu\text{g/ml}$ (IC 95%: 0,58; 0,92)] e para o esquema de 3 doses [0,19 $\mu\text{g/ml}$ (IC 95%: 0,16; 0,24) e 0,87 $\mu\text{g/ml}$ (IC 95%: 0,69; 1,11)]. A percentagem de indivíduos com títulos OPA ≥ 8 e GMTs observada após a primovacinação e após a dose de reforço foi inferior no esquema de 2 doses do que no esquema de 3 doses. Em ambos os esquemas, foi observada uma resposta de reforço indicativa da primovacinação imunológica.

A consequência clínica das respostas imunológicas inferiores observadas após a vacinação primária e de reforço com o esquema de imunização primária de 2 doses não é conhecida.

Um ensaio clínico realizado na África do Sul avaliou a imunogenicidade de Synflorix após a primovaconação com 3 doses (6-10-14 semanas de idade) ou com 2 doses (6-14 semanas de idade) seguida de uma dose de reforço aos 9-10 meses de idade. Após a vacinação primária, para os serotipos incluídos na vacina, a percentagem de indivíduos que atingiram o limiar de anticorpos e com os títulos OPA ≥ 8 foi semelhante após 2 doses, em comparação com 3 doses, exceto a percentagem por OPA inferior para o serotipo 14. Os GMCs de anticorpos e os GMTs por OPA foram inferiores após 2 doses para a maioria dos serotipos incluídos na vacina.

Para o serotipo 19A de reatividade cruzada, após a primovacinação, foi observada em ambos os grupos uma percentagem semelhante de indivíduos que atingiram o limiar de anticorpos e títulos OPA ≥ 8 e GMC de anticorpos e semelhantes GMT por OPA.

No geral, a persistência antes da dose de reforço da resposta imunitária foi inferior para 2 doses, em comparação com o grupo de 3 doses, na primovacinação, para a maioria dos serotipos incluídos na vacina e foi semelhante para o serotipo 19A.

Dose de reforço aos 9-10 meses de idade

Num estudo realizado na África do Sul, a dose de reforço, administrada aos 9-10 meses de idade, induziu um aumento marcado em GMCs de anticorpos e GMTs por OPA para cada serotipo incluído na vacina e para o serotipo 19A, em ambos os esquemas da primovacinação de 2 doses e 3 doses, indicativo de imunização na primovacinação.

Dose de reforço aos 9-12 versus aos 15-18 meses de idade

Um ensaio clínico realizado na Índia avaliou a administração da dose de reforço aos 9-12 ou aos 15-18 meses de idade, em 66 e 71 crianças, respectivamente, após a vacinação primária às 6, 10 e 14 semanas de idade, não sugerindo diferença entre os grupos em termos de GMCs de anticorpos. Foram observados GMTs por OPA superiores no grupo que administrhou a dose de reforço aos 15-18 meses de idade, para a maioria dos serotipos da vacina e serotipo 19A. Contudo, a relevância clínica desta observação não é conhecida.

Memória imunológica

No período de seguimento do ensaio clínico europeu que avaliou os esquemas de vacinação primária de 2 doses e 3 doses, foi demonstrada a persistência de anticorpos aos 36-46 meses de idade nos indivíduos que receberam a série de imunização primária de 2 doses seguida por uma dose de reforço, com pelo menos 83,7% dos indivíduos a permanecerem seropositivos para os serotipos da vacina e para a reatividade cruzada do serotipo 19A. Nos indivíduos que receberam a série de imunização primária de 3 doses seguida por uma dose de reforço, pelo menos 96,5% dos indivíduos permaneceram seropositivos para os serotipos da vacina e 86,4% para o serotipo 19A. Após a administração de uma única dose de Synflorix durante o 4º ano de vida, como uma dose de carga (*challenge*), a proporção do aumento em GMCs de anticorpos por ELISA e GMTs por OPA, antes e após a vacinação foi semelhante entre os indivíduos primovacinados com 2 doses e os indivíduos primovacinados com 3 doses. Estes resultados são indicativos de memória imunológica nos indivíduos primovacinados para todos os serotipos da vacina e reatividade cruzada do serotipo 19A.

Lactentes e crianças não vacinados com ≥ 7 meses de idade:

A resposta imunitária conferida por Synflorix em crianças mais velhas não vacinadas anteriormente foi avaliada em três ensaios clínicos.

O primeiro ensaio clínico avaliou a resposta imunológica para os serotipos da vacina e para a reatividade cruzada do serotipo 19A em crianças com 7-11 meses de idade, com 12-23 meses de idade e com 2 a 5 anos de idade:

- Nas crianças dos 7-11 meses de idade foram administradas 2 doses na primovacinação, seguidas de uma dose de reforço no segundo ano de vida. Nesta faixa etária, a resposta imunitária após a dose de reforço foi no geral semelhante à observada após a dose de reforço nos lactentes primo-imunizados com 3 doses abaixo dos 6 meses de idade.
- Nas crianças dos 12-23 meses de idade, as respostas imunitárias conferidas após duas doses foram comparáveis às respostas conferidas após três doses em lactentes com idade inferior a 6 meses, exceto para os serotipos da vacina 18C e 19F e para o serotipo 19A para os quais as respostas foram superiores nas crianças dos 12-23 meses de idade.
- Nas crianças dos 2 aos 5 anos de idade às quais foi administrada 1 dose, os GMC de anticorpos por ELISA foram semelhantes para 6 serotipos da vacina e para o serotipo 19A comparativamente aos atingidos após o esquema de vacinação de 3 doses em lactentes com idade inferior a 6 meses enquanto que foram inferiores para 4 serotipos da vacina (serotipos 1, 5, 14 e 23F). Os GMT por OPA para uma dose única foram idênticos ou superiores aos do esquema de vacinação primária com 3 doses em lactentes com idade inferior a 6 meses, exceto para o serotipo 5.

No segundo ensaio clínico, foi administrada uma única dose quatro meses após doses de alcance (*catch-up*) aos 12-20 meses de idade que originou um aumento marcado nas GMC por ELISA e nos GMT por OPA (quando se compara as respostas antes e após a última dose), indicando que as duas doses de alcance (*catch-up*) proporcionam uma primo-imunização adequada.

O terceiro ensaio clínico demonstrou que a administração de 2 doses com um intervalo de 2 meses entre as doses, com início aos 36-46 meses de idade originou GMC de anticorpos por ELISA e GMT por OPA superiores aos observados um mês após a vacinação primária com 3 doses para cada serotipo

da vacina e para a reatividade cruzada do serotipo 19A. A proporção de indivíduos com concentrações de anticorpos por ELISA $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ ou um título OPA ≥ 8 para cada serotipo da vacina foi comparável ou superior no grupo de alcance (*catch-up*) ao de lactentes primo-imunizados com 3 doses.

Não foi investigada a persistência de anticorpos a longo prazo após as séries de primovacinação em lactentes seguidas de dose de reforço ou após a primo-imunização com 2 doses em crianças mais velhas.

Num ensaio clínico, foi demonstrado que Synflorix pode ser administrado com segurança como dose de reforço no segundo ano de vida a crianças que receberam as 3 doses da primovacinação com Prevenar 7-valente. Este ensaio clínico demonstrou que a resposta imunitária contra os 7 serotipos comuns foi comparável à conferida pela dose de reforço de Prevenar 7-valente. Contudo, as crianças que recebem Prevenar 7-valente para a série de primovacinação não irão estar primo-imunizadas contra os serotipos adicionais incluídos em Synflorix (1, 5 e 7F). Por conseguinte, o grau e a duração de proteção contra a doença pneumocócica invasiva e otite média devido a estes três serotipos em crianças desta faixa etária após uma dose única de Synflorix não podem ser previsíveis.

Informação de imunogenicidade em lactentes de pré-termo

A imunogenicidade de Synflorix em lactentes de muito pré-termo (período de gestação de 27-30 semanas) (N=42), pré-termo (período de gestação de 31-36 semanas) (N=82) e de termo completo (período de gestação > 36 semanas) (N=132) foi avaliada após um esquema de vacinação primária de 3 doses aos 2, 4, 6 meses de idade. A imunogenicidade após a quarta dose (dose de reforço) dos 15 aos 18 meses de idade foi avaliada em 44 lactentes de muito pré-termo, 69 lactentes de pré-termo e 127 lactentes de termo completo.

Um mês após a vacinação primária (isto é, após a terceira dose), para cada serotipo da vacina pelo menos 92,7% dos indivíduos obtiveram concentrações de anticorpos por ELISA $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ e pelo menos 81,7% obtiveram títulos OPA ≥ 8 , exceto para o serotipo 1 (pelo menos 58,8% com títulos OPA ≥ 8). GMCs de anticorpos e GMTs por OPA semelhantes foram observados para todos os lactentes, com a exceção de GMCs de anticorpos inferiores para os serotipos 4, 5, 9V e reatividade cruzada do 19A em lactentes de muito pré-termo e serotipo 9V em lactentes de pré-termo e GMT por OPA inferiores para o serotipo 5 em lactentes de muito pré-termo. A relevância clínica destas diferenças não é conhecida.

Um mês após a dose de reforço foram observados aumentos dos GMCs de anticorpos por ELISA e GMTs por OPA para cada serotipo da vacina e para a reatividade cruzada do serotipo 19A, indicativos de memória imunológica. GMCs de anticorpos e GMTs por OPA semelhantes foram observados em todos os lactentes, exceto GMT por OPA inferiores para o serotipo 5 em lactentes de muito pré-termo. No global, para cada serotipo da vacina pelo menos 97,6% dos indivíduos obtiveram concentrações de anticorpos por ELISA $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ e pelo menos 91,9% obtiveram títulos OPA ≥ 8 .

Imunogenicidade nas populações especiais

Lactentes VIH positivos (VIH+/+) e lactentes VIH negativos nascidos de mães VIH positivas (VIH+/-)

Num ensaio clínico realizado na África do Sul foi avaliada a imunogenicidade de Synflorix administrado num esquema de vacinação primária de 3 doses (às 6, 10 e 14 semanas de idade), seguido de uma dose de reforço (dos 9 aos 10 meses de idade) em 70 lactentes VIH positivos (VIH++), 91 lactentes VIH negativos nascidos de mães VIH positivas (VIH+/-) e 93 lactentes VIH negativos nascidos de mães VIH negativas (VIH-/-). Foram recrutados apenas lactentes VIH+/+ no estadio 1 (assintomáticos) ou 2 (sintomas ligeiros) de acordo com a classificação OMS.

Para a maioria dos serotipos incluídos na vacina, as comparações entre os grupos não sugerem qualquer diferença nas respostas imunitárias após a primovacinação entre os grupos VIH+/+ e VIH-/- ou grupos VIH+/- e VIH-/-, exceto na tendência para uma percentagem inferior de indivíduos que

atingiram os títulos OPA ≥ 8 e para inferiores GMTs por OPA no grupo VIH $+/+$. A relevância clínica desta resposta por OPA inferior após a primovacinação não é conhecida. Para o serotíp 19A de reatividade cruzada, os resultados não sugerem qualquer diferença entre os grupos nos GMCs de anticorpos por ELISA e GMJs por OPA.

A administração da dose de reforço de Synflorix em lactentes VIH $+/+$ e VIH $+/-$ induziu um aumento robusto nos GMC de anticorpos por ELISA e GMJs por OPA para cada serotíp incluído na vacina e serotíp 19A, indicativo de imunização na primovacinação. Para a maioria dos serotípos incluídos na vacina e serotíp 19A, as comparações dos grupos não sugerem qualquer diferença após a dose de reforço nos GMCs de anticorpos por ELISA e GMJs por OPA entre os grupos VIH $+/+$ e VIH $-/-$ ou grupos VIH $+/-$ e VIH $-/-$.

Os resultados para a proteína D sugerem respostas imunitárias comparáveis após a primo-imunização e após a dose de reforço entre os grupos.

Em cada grupo, a persistência da resposta imunitária foi observada aos 24-27 meses de idade, i.e., até 15 meses após a administração da dose de reforço.

Crianças com drepanocitose

Um ensaio clínico realizado no Burkina Faso avaliou a imunogenicidade de Synflorix administrado a 146 crianças com drepanocitose (doença da hemoglobina SS, doença da hemoglobina SC ou com β -talassemia), comparativamente a 143 crianças coincidentes na idade sem drepanocitose. Entre as crianças com drepanocitose, a vacinação primária foi administrada a 48 crianças <6 meses de idade aos 8, 12 e 16 semanas de idade, seguida de uma dose de reforço aos 9-10 meses de idade, e 50 crianças com 7-11 meses de idade e 48 com 12-23 meses de idade iniciaram a vacinação de alcance (*catch-up*) de acordo com a sua idade. A resposta imunitária de Synflorix para cada serotíp incluído na vacina e serotíp 19A, bem como para a proteína D, não parece ser influenciada pela drepanocitose.

Crianças com disfunção esplénica

A imunogenicidade e segurança de Synflorix foram avaliadas num número limitado de indivíduos primo-imunizados ou não vacinados com asplenia congénita ou adquirida, disfunção esplénica ou deficiências do complemento: 6 indivíduos com 2-5 anos de idade e 40 indivíduos com 6-17 anos de idade (Synflorix é indicado até aos 5 anos de idade). Synflorix demonstrou ser imunogénico e não foram observadas novas preocupações de segurança.

Imunogenicidade de Synflorix contendo o conservante 2-fenoxietanol (2-PE)

A imunogenicidade de Synflorix contendo o conservante 2-PE (presente no recipiente de 4 doses) foi avaliada em lactentes saudáveis vacinados às 6, 10 e 18 semanas de idade, e comparada com lactentes em que foi administrado Synflorix sem o conservante (160 indivíduos participantes por grupo).

As respostas imunitárias foram comparadas utilizando o critério de não inferioridade em termos da razão de GMC de anticorpos (GMC do grupo de indivíduos em que foi administrado Synflorix sem 2-PE sobre a GMC dos indivíduos em que foi administrado Synflorix com 2-PE) para cada um dos serotípos incluídos na vacina e para a reatividade cruzada do serotíp 19A.

A não inferioridade foi demonstrada uma vez que o limite superior do IC de 95% das razões de GMC de anticorpos foi inferior a 2 para cada um dos 10 serotípos incluídos na vacina e para a reatividade cruzada do serotíp 19A. Adicionalmente, os GMJs por OPA estavam nos mesmos intervalos para ambos os grupos.

Utilização de Synflorix e PCV 13-valente no esquema de imunização individual

A utilização de Synflorix e PCV13 no esquema de imunização individual (intercambialidade) foi avaliada num estudo clínico realizado no México. Os lactentes foram primo-imunizados com 2 doses

de PCV13 (86 indivíduos) ou 1 dose de PCV13 e 1 dose de Synflorix (89 indivíduos) seguido de uma dose de reforço de Synflorix aos 12-15 meses de idade, e comparados com lactentes administrados com o esquema de vacinação de Synflorix 2+1.

Para a maioria dos 10 serotipos comuns, 1 mês após primo-imunização e após reforço, as percentagens observadas de lactentes que atingiram concentrações de anticorpos $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ e títulos OPA acima dos pontos de corte foram elevadas para lactentes que receberam Synflorix e PCV13: $\geq 97,7\%$ para 8 dos 10 serotipos para concentrações de anticorpos $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ e $\geq 92,0\%$ para 7 dos 10 serotipos para títulos OPA acima dos pontos de corte.

Para a reatividade cruzada do serotipo 19A, essas percentagens foram de pelo menos 86,5% e 88,0%, respectivamente.

Não foram identificadas preocupações com a segurança quando a vacina foi alterada de PCV13 para Synflorix no momento da primi-imunização ou reforço.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos com a formulação da vacina 11-valente, representativa de Synflorix, não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única e dose repetida.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Recipiente com 1 e 2 doses

Cloreto de sódio

Água para preparações injetáveis

Recipiente com 4 doses

Cloreto de sódio

2-fenoxietanol

Água para preparações injetáveis

Para adsorvente, ver secção 2.

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Recipiente com 1 e 2 doses

4 anos

Recipiente com 4 doses

3 anos

Após a primeira abertura do frasco para injetáveis multidose

Frascos para injetáveis com 2 doses

Após a primeira abertura do frasco para injetáveis para 2 doses é recomendada a administração imediata. Se não for administrada imediatamente, a vacina deve ser conservada no frigorífico (2°C – 8°C). Se não for administrada no prazo de 6 horas deve ser eliminada.

Frascos para injetáveis com 4 doses

Após a primeira abertura do frasco para injetáveis com 4 doses, a vacina pode ser conservada por um período máximo de 28 dias no frigorífico (2°C-8°C). Se não for administrada no prazo de 28 dias deve ser eliminada.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Frascos para injetáveis multidose

Para condições de conservação após a primeira abertura do medicamento, ver 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Seringa pré-cheia

0,5 ml de suspensão em seringa pré-cheia (vidro tipo I) com um travão de êmbolo (borracha de butilo) e com uma tampa de borracha na extremidade.

Embalagens de 1, 10 e 50, com ou sem agulhas.

Frascos para injetáveis

0,5 ml de suspensão em frasco para injetáveis (vidro tipo I) para 1 dose com uma rolha (borracha butílica). Embalagens de 1, 10 e 100.

Frascos para injetáveis multidose

1 ml de suspensão em frasco para injetáveis (vidro tipo I) para 2 doses com uma rolha (borracha butílica). Embalagens de 100.

2 ml de suspensão em frasco para injetáveis (vidro tipo I) para 4 doses com uma rolha (borracha butílica). Embalagens de 10 e 100.

A extremidade da tampa e o travão de borracha do êmbolo da seringa pré-cheia e a tampa do frasco para injetáveis são feitas de borracha sintética.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Seringa pré-cheia

Poderá observar-se um depósito branco fino com um sobrenadante incolor límpido, com o armazenamento da seringa pré-cheia. Isto não constitui um sinal de deterioração.

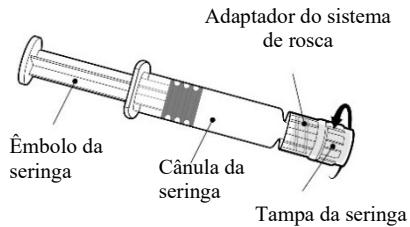
Antes da administração, o conteúdo da seringa pré-cheia deve ser visualmente inspecionado antes e após agitação, para deteção de partículas estranhas e/ou alteração do aspecto físico.

Rejeitar a vacina na eventualidade de se observar uma destas situações.

Antes de ser administrada, a vacina deve atingir a temperatura ambiente.

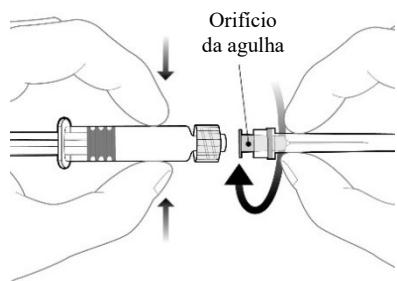
A vacina deve ser bem agitada antes da administração.

Instruções para a seringa pré-cheia



Segure a seringa pela cânula e não pelo êmbolo da seringa.

Desenrosque a tampa da seringa rodando-a no sentido contrário dos ponteiros do relógio.



Para colocar a agulha na seringa, ligue o orifício da agulha ao adaptador do sistema de rosca, rodando um quarto de volta no sentido dos ponteiros do relógio até sentir que está fixo.

Não puxe o êmbolo da seringa para fora da cânula da seringa. Se isso acontecer, não administre a vacina.

Frascos para injetáveis

Poderá observar-se um depósito branco fino com um sobrenadante incolor límpido, com o armazenamento do frasco para injetáveis. Isto não constitui um sinal de deterioração.

Antes da administração, o conteúdo do frasco para injetáveis deve ser visualmente inspecionado antes e após agitação, para deteção de partículas estranhas e/ou alteração do aspecto físico.

Rejeitar a vacina na eventualidade de se observar uma destas situações.

Antes de ser administrada, a vacina deve atingir a temperatura ambiente.

A vacina deve ser bem agitada antes da administração.

Frascos para injetáveis multidose

Poderá observar-se um depósito branco fino com um sobrenadante incolor límpido, com o armazenamento do frasco para injetáveis. Isto não constitui um sinal de deterioração.

Antes da administração, o conteúdo do frasco para injetáveis deve ser visualmente inspecionado antes e após agitação, para deteção de partículas estranhas e/ou alteração do aspecto físico.

Rejeitar a vacina na eventualidade de se observar uma destas situações.

Antes de ser administrada, a vacina deve atingir a temperatura ambiente.

A vacina deve ser bem agitada antes da administração.

Quando for utilizado um frasco para injetáveis multidose, cada dose de 0,5 ml deve ser retirada usando uma agulha e seringa estéreis; devem ser tomadas precauções para evitar a contaminação do conteúdo.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Bélgica

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Seringa pré-cheia

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

Frascos para injetáveis

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

Frascos para injetáveis multidose

Frasco com 2 doses

EU/1/09/508/009

Frasco com 4 doses

EU/1/09/508/012
EU/1/09/508/013

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 30 de março de 2009

Data da última renovação: 22 de novembro de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTES DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes das substâncias ativas de origem biológica

GlaxoSmithKline Biologicals Kft.
Homoki Nagy István utca 1.
2100 Gödöllő
Hungria

GlaxoSmithKline Biologicals
10, Tuas South Avenue 8
Singapura 637421
Singapura

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

- Libertação oficial do lote**

Nos termos do artigo 114.º da Diretiva 2001/83/EC, a libertação oficial do lote será feita por um laboratório estatal ou um laboratório designado para esse efeito.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco

ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
CARTONAGEM DA SERINGA PRÉ-CHEIA COM OU SEM AGULHA, EMBALAGEM DE 1,
10, 50**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Synflorix suspensão injetável em seringa pré-cheia
Vacina pneumocócica polissacárida conjugada (adsorvida)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada dose de 0,5 ml contém 1 micrograma de polissacárido para os serotipos 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 e 23F e 3 microgramas para os serotipos 4, 18C e 19F

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão injetável em seringa pré-cheia

1 seringa pré-cheia
1 dose (0,5 ml)

10 seringas pré-cheias
10 doses (0,5 ml)

1 seringa pré-cheia + 1 agulha
1 dose (0,5 ml)

10 seringas pré-cheias + 10 agulhas
10 x 1 dose (0,5 ml)

1 seringa pré-cheia + 2 agulhas
1 dose (0,5 ml)

50 seringas pré-cheias
50 doses (0,5 ml)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Antes de ser administrada, a vacina deve atingir a temperatura ambiente
Agitar bem antes de utilizar
Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via intramuscular

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

Não congelar

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/508/001 – embalagem de 1 sem agulha

EU/1/09/508/002 – embalagem de 10 sem agulha

EU/1/09/508/003 – embalagem de 1 com 1 agulha

EU/1/09/508/004 – embalagem de 10 com 10 agulhas

EU/1/09/508/005 – embalagem de 1 com 2 agulhas

EU/1/09/508/010 – embalagem de 50 sem agulha

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: {número} [código do produto]

SN: {número} [número de série]

NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Synflorix suspensão injetável
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 dose (0,5 ml)

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
FRASCO PARA INJETÁVEIS, EMBALAGEM DE 1, 10, 100**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Synflorix suspensão injetável
Vacina pneumocócica polissacárida conjugada (adsorvida)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada dose de 0,5 ml contém 1 micrograma de polissacárido para os serotipos 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 e 23F e 3 microgramas para os serotipos 4, 18C e 19F

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão injetável

1 frasco para injetáveis
1 dose (0,5 ml)

10 frascos para injetáveis
10 x 1 dose (0,5 ml)

100 frascos para injetáveis
100 x 1 dose (0,5 ml)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via intramuscular
Antes de ser administrada, a vacina deve atingir a temperatura ambiente
Agitar bem antes de administrar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: {número} [código do produto]

SN: {número} [número de série]

NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Synflorix suspensão injetável
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 dose (0,5 ml)

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
FRASCO PARA INJETÁVEIS MULTIDOSE (2 DOSES), EMBALAGEM DE 100**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Synflorix suspensão injetável em recipiente multidose (2 doses)
Vacina pneumocócica polissacárida conjugada (adsorvida)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada dose de 0,5 ml contém 1 micrograma de polissacárido para os serotipos 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 e 23F e 3 microgramas para os serotipos 4, 18C e 19F

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão injetável em recipiente multidose (2 doses)

100 frascos para injetáveis MULTIDOSE (2 doses por frasco para injetáveis – 0,5 ml por dose)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via intramuscular
Antes de ser administrada, a vacina deve atingir a temperatura ambiente
Agitar bem antes de administrar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

Não congelar
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz
Deve ser administrado no prazo de 6 horas após a primeira abertura do frasco para injetáveis

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/508/009

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: {número} [código do produto]

SN: {número} [número de série]

NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS MULTIDOSE (2 DOSES)**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Synflorix injetável
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2 doses (0,5 ml/dose)

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
FRASCO PARA INJETÁVEIS MULTIDOSE (4 DOSES), EMBALAGEM DE 10, 100**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Synflorix suspensão injetável em recipiente multidose (4 doses)
Vacina pneumocócica polissacárida conjugada (adsorvida)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada dose de 0,5 ml contém 1 micrograma de polissacárido para os serotipos 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 e 23F e 3 microgramas para os serotipos 4, 18C e 19F

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cloreto de sódio
2-fenoxietanol
Água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão injetável em recipiente multidose (4 doses)

10 frascos para injetáveis MULTIDOSE (4 doses por frasco para injetáveis – 0,5 ml por dose)
100 frascos para injetáveis MULTIDOSE (4 doses por frasco para injetáveis – 0,5 ml por dose)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via intramuscular
Antes de ser administrada, a vacina deve atingir a temperatura ambiente
Agitar bem antes de administrar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

Não congelar

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz

Após a primeira utilização, a vacina dever ser conservada no frigorífico por um período máximo de 28 dias

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/508/012 – embalagem de 10

EU/1/09/508/013 – embalagem de 100

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: {número} [código do produto]

SN: {número} [número de série]

NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS MULTIDOSE (4 DOSES)**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Synflorix injetável
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

4 doses (0,5 ml/dose)

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Synflorix suspensão injetável em seringa pré-cheia Vacina pneumocócica polissacárida conjugada (adsorvida)

Leia com atenção todo este folheto antes da vacina ser administrada à criança, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Esta vacina foi receitada apenas para a criança. Não deve dá-la a outros.
- Se a criança tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Synflorix e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de Synflorix ser administrado à criança
3. Como é administrado Synflorix
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Synflorix
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Synflorix e para que é utilizado

Synflorix é uma vacina pneumocócica conjugada. O seu médico ou enfermeiro irão administrar uma injeção à criança com esta vacina.

É utilizada para ajudar a proteger a criança a partir das 6 semanas até aos 5 anos de idade contra:

uma bactéria denominada “*Streptococcus pneumoniae*”. Esta bactéria pode causar doenças graves, incluindo meningite, sépsis e bacteriemia (bactéria na corrente sanguínea) bem como infecção do ouvido ou pneumonia.

Como Synflorix funciona

Synflorix ajuda o organismo a produzir os seus próprios anticorpos. Os anticorpos formam uma parte do sistema imunitário que irá proteger a criança contra estas doenças.

2. O que precisa de saber antes de Synflorix ser administrado à criança

Synflorix não deve ser administrado se:

- a criança é alérgica à substância ativa ou a qualquer outro componente desta vacina (indicados na secção 6).
Os sinais de uma reação alérgica podem incluir erupções cutâneas com comichão, dificuldade em respirar e inchaço da face ou língua.
- a criança tem uma infecção grave com temperatura elevada (acima de 38°C). Se isto se aplicar à criança, então a administração da vacina será adiada até a criança se sentir melhor. Uma infecção ligeira, como uma constipação, não deve constituir um problema. No entanto, consulte primeiro o seu médico.

Synflorix não deve ser administrado se alguma das situações acima mencionadas se aplicar à criança. Se não tem a certeza, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de Synflorix ser administrado à criança.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes da administração desta vacina se:

- a criança tem um problema hemorrágico ou faz nódoas negras com facilidade.

Em crianças a partir dos 2 anos de idade pode ocorrer desmaio após ou mesmo antes de qualquer injeção por agulhas, portanto informe o seu médico ou enfermeiro se a criança já desmaiou com uma injeção anterior.

Tal como com todas as vacinas, Synflorix poderá não proteger totalmente todas as crianças vacinadas.

Synflorix irá apenas proteger contra as infecções causadas pela bactéria para a qual a vacina foi desenvolvida.

As crianças com um sistema imunitário enfraquecido (tais como, devido à infecção por vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou tratamento imunossupressor) podem não obter um benefício total de Synflorix.

Se não tem a certeza, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de Synflorix ser administrado.

Crianças acima dos 5 anos de idade

A segurança e a eficácia da vacina em crianças acima dos 5 anos de idade não foram estabelecidas, portanto, a vacinação destas crianças não é recomendada.

Outros medicamentos e Synflorix

Informe o seu médico ou farmacêutico se a criança estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, ou se a criança recebeu recentemente qualquer outra vacina. Synflorix pode não funcionar tão bem, se a criança estiver a tomar medicamentos que afetem o sistema imunitário a combater uma infecção.

Synflorix pode ser administrado ao mesmo tempo que as outras vacinas da infância, tais como vacinas contra difteria, tétano, tosse convulsa (pertussis), *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielite oral ou inativada, hepatite B, sarampo-papeira-rubéola, varicela, rotavírus oral, bem como, vacinas meningocócicas conjugadas do serogrupo C e dos serogrupos A, C, W-135, Y. Para cada vacina será usado um local de injeção diferente.

O seu médico poderá pedir-lhe para dar à criança um medicamento que baixa a febre (como o paracetamol) antes ou imediatamente após Synflorix ser administrado, especialmente em crianças vacinadas com Synflorix e vacinas contendo a tosse convulsa de célula completa ao mesmo tempo. Recomenda-se, também, a administração de um medicamento que reduza a febre em crianças com distúrbios convulsivos ou com história prévia de convulsões febris. Contudo, se a criança tomar paracetamol, antes ou imediatamente após a administração de Synflorix, os níveis de anticorpos obtidos podem ser ligeiramente reduzidos. Não se sabe se a redução nos níveis de anticorpos tem algum impacto na proteção contra a doença pneumocócica.

Synflorix contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, pelo que é praticamente “isento de sódio”.

3. Como é administrado Synflorix

Como a vacina é administrada

Synflorix é sempre administrado por injeção no músculo. Normalmente é administrado na coxa ou na parte superior do braço.

Quanto é administrado

Normalmente, irá ser administrado à criança (das 6 semanas aos 6 meses de idade) um esquema de 4 injeções (doses) de acordo com as recomendações oficiais, ou poderá ser utilizado um esquema alternativo pelo profissional de saúde. É importante seguir as instruções do médico ou enfermeiro para completar o esquema de injeções (doses).

- Cada injeção (dose) será administrada com pelo menos um mês de intervalo, exceto a última injeção (dose de reforço), que será administrada pelo menos 6 meses após a terceira injeção (dose).
- A primeira injeção (dose) pode ser administrada a partir das 6 semanas de idade, em diante. A última injeção (dose de reforço) pode ser administrada a partir dos 9 meses de idade, em diante.
- Será informado(a) de quando a criança deve regressar para a injeção (dose) seguinte.

Lactentes de pré-termo (nascidos após as 27 semanas e antes das 37 semanas de gestação) Irão ser administradas 3 injeções (doses) à criança (dos 2 meses aos 6 meses de idade) com pelo menos um mês de intervalo entre cada dose. Pelo menos seis meses após a última injeção, será administrada uma dose adicional (dose de reforço) à criança.

Aos lactentes entre os 7 e os 11 meses de idade serão administradas 2 injeções (doses). Cada injeção será administrada com pelo menos um mês de intervalo. No segundo ano de vida irá ser administrada uma terceira injeção (dose de reforço), com pelo menos dois meses de intervalo.

Às crianças entre os 12 meses e os 5 anos de idade serão administradas 2 injeções (doses). Cada injeção será administrada com pelo menos dois meses de intervalo.

Populações especiais:

As crianças a partir das 6 semanas até aos 5 anos de idade consideradas como estando em risco elevado para a infecção pneumocócica (tais como infecção por VIH, drepanocitose ou funcionamento deficiente ou anormal do baço) podem receber Synflorix. Consulte o seu médico para informação quanto ao número e altura das injeções (doses) para a criança.

Caso a criança falte a uma injeção (dose)

Caso a criança falte a uma injeção (dose), é importante que marque outra consulta. Para o seu médico aconselhar sobre quais as medidas que serão necessárias tomar para proteger a criança.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os seguintes efeitos secundários podem ocorrer com este medicamento:

As reações alérgicas graves podem ocorrer muito raramente (mais de 1 em 10.000 doses de vacina). Estas podem ser reconhecidas por:

- erupções cutâneas com relevos e prurido (urticária)
- inchaço, por vezes da face ou boca (angioedema), que causa dificuldade em respirar
- colapso

Estas reações irão normalmente ocorrer antes de deixar o consultório médico. Contudo, se a criança manifestar algum destes sintomas, deve contactar um médico com urgência.

Muito frequentes (estes podem ocorrer com mais de 1 em 10 doses de vacina): dor, vermelhidão e inchaço no local da injeção, temperatura elevada de 38°C ou superior (febre), sensação de sonolência, sensação de irritabilidade, perda de apetite.

Frequentes (estes podem ocorrer com até 1 em 10 doses de vacina): endurecimento no local da injeção.

Pouco frequentes (estes podem ocorrer com até 1 em 100 doses de vacina): prurido, coágulo sanguíneo, hemorragia ou um pequeno nódulo no local da injeção, náuseas, diarreia ou sensação de má-disposição (vómitos), choro não habitual, paragens temporárias na respiração (apneia) se a criança nasceu muito prematuramente (antes ou às 28 semanas de gravidez), dores de cabeça, erupções cutâneas, inchaço difuso do membro onde a injeção foi administrada, por vezes envolvendo a articulação adjacente, urticária.

Raros (estes podem ocorrer com até 1 em 1.000 doses de vacina): convulsões sem temperatura ou devido a temperatura elevada (febre), reações alérgicas, tais como alergias, colapso (início súbito de fraqueza muscular), períodos de perda de consciência ou perda de conhecimento e coloração azulada da pele ou palidez.

Muito raros (estes podem ocorrer com até 1 em 10.000 doses de vacina): doença de Kawasaki (os principais sinais da doença são, por exemplo, febre, erupções cutâneas, glândulas linfáticas inchadas, inflamação e erupções nas membranas mucosas da boca e garganta).

As doses de reforço de Synflorix podem aumentar o risco de efeitos secundários.

Nas crianças acima dos 12 meses de idade, o risco de dor no local de injeção pode aumentar com o aumento da idade.

Nos bebés que nasceram muito prematuramente (antes ou às 28 semanas de gestação) podem ocorrer falhas mais longas que o normal entre respirações, 2-3 dias após a vacinação.

Comunicação de efeitos secundários

Se a criança tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Synflorix

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
- Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
- Não congelar.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Synflorix

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
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 Biologicals SA
Tel: +372 8002640

Ελλάδα

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

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: +357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +371 80205045

Malta

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 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 Biologicals SA
Tel: +40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos:

<http://www.ema.europa.eu>

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Poderá observar-se um depósito branco fino com um sobrenadante incolor límpido, com o armazenamento da seringa pré-cheia. Isto não constitui um sinal de deterioração.

Antes da administração, o conteúdo da seringa pré-cheia deve ser visualmente inspecionado antes e após agitação, para deteção de partículas estranhas e/ou alteração do aspetto físico.
Rejeitar a vacina na eventualidade de se observar uma destas situações.

Antes de ser administrada, a vacina deve atingir a temperatura ambiente.

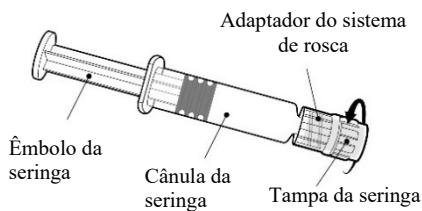
A vacina deve ser bem agitada antes da administração.

A vacina destina-se a ser administrada apenas por via intramuscular. Não administrar por via intravascular.

Se Synflorix for administrado concomitantemente com outras vacinas, devem ser usados diferentes locais de injeção.

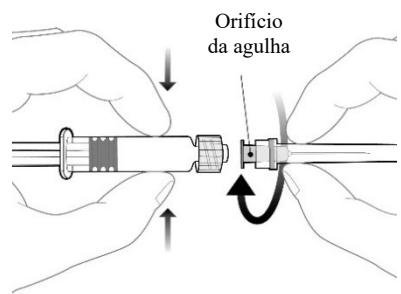
Synflorix não deve ser misturado com outras vacinas.

Instruções para a seringa pré-cheia



Segure a seringa pela cânula e não pelo êmbolo da seringa.

Desenrosque a tampa da seringa rodando-a no sentido contrário dos ponteiros do relógio.



Para colocar a agulha na seringa, ligue o orifício da agulha ao adaptador do sistema de rosca, rodando um quarto de volta no sentido dos ponteiros do relógio até sentir que está fixo.

Não puxe o êmbolo da seringa para fora da cânula da seringa. Se isso acontecer, não administre a vacina.

Eliminação

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Synflorix suspensão injetável

Vacina pneumocócica polissacárida conjugada (adsorvida)

Leia com atenção todo este folheto antes da vacina ser administrada à criança, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Esta vacina foi receitada apenas para a criança. Não deve dá-la a outros.
- Se a criança tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Synflorix e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de Synflorix ser administrado à criança
3. Como é administrado Synflorix
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Synflorix
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Synflorix e para que é utilizado

Synflorix é uma vacina pneumocócica conjugada. O seu médico ou enfermeiro irão administrar uma injeção à criança com esta vacina.

É utilizada para ajudar a proteger a criança a partir das 6 semanas até aos 5 anos de idade contra:

uma bactéria denominada “*Streptococcus pneumoniae*”. Esta bactéria pode causar doenças graves, incluindo meningite, sépsis e bacteriemia (bactéria na corrente sanguínea) bem como infecção do ouvido ou pneumonia.

Como Synflorix funciona

Synflorix ajuda o organismo a produzir os seus próprios anticorpos. Os anticorpos formam uma parte do sistema imunitário que irá proteger a criança contra estas doenças.

2. O que precisa de saber antes de Synflorix ser administrado à criança

Synflorix não deve ser administrado se:

- a criança é alérgica à substância ativa ou a qualquer outro componente desta vacina (indicados na secção 6).
Os sinais de uma reação alérgica podem incluir erupções cutâneas com comichão, dificuldade em respirar e inchaço da face ou língua.
- a criança tem uma infecção grave com temperatura elevada (acima de 38°C). Se isto se aplicar à criança, então a administração da vacina será adiada até a criança se sentir melhor. Uma infecção ligeira, como uma constipação, não deve constituir um problema. No entanto, consulte primeiro o seu médico.

Synflorix não deve ser administrado se alguma das situações acima mencionadas se aplicar à criança. Se não tem a certeza, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de Synflorix ser administrado à criança.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes da administração desta vacina se:

- a criança tem um problema hemorrágico ou faz nódoas negras com facilidade.

Em crianças a partir dos 2 anos de idade pode ocorrer desmaio após ou mesmo antes de qualquer injeção por agulhas, portanto informe o seu médico ou enfermeiro se a criança já desmaiou com uma injeção anterior.

Tal como com todas as vacinas, Synflorix poderá não proteger totalmente todas as crianças vacinadas.

Synflorix irá apenas proteger contra as infecções causadas pela bactéria para a qual a vacina foi desenvolvida.

As crianças com um sistema imunitário enfraquecido (tais como, devido à infecção por vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou tratamento imunossupressor) podem não obter um benefício total de Synflorix.

Se não tem a certeza, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de Synflorix ser administrado.

Crianças acima dos 5 anos de idade

A segurança e a eficácia da vacina em crianças acima dos 5 anos de idade não foram estabelecidas, portanto, a vacinação destas crianças não é recomendada.

Outros medicamentos e Synflorix

Informe o seu médico ou farmacêutico se a criança estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, ou se a criança recebeu recentemente qualquer outra vacina. Synflorix pode não funcionar tão bem, se a criança estiver a tomar medicamentos que afetem o sistema imunitário a combater uma infecção.

Synflorix pode ser administrado ao mesmo tempo que as outras vacinas da infância, tais como vacinas contra difteria, tétano, tosse convulsa (pertussis), *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielite oral ou inativada, hepatite B, sarampo-papeira-rubéola, varicela, rotavírus oral, bem como, vacinas meningocócicas conjugadas do serogrupo C e dos serogrupos A, C, W-135, Y. Para cada vacina será usado um local de injeção diferente.

O seu médico poderá pedir-lhe para dar à criança um medicamento que baixa a febre (como o paracetamol) antes ou imediatamente após Synflorix ser administrado, especialmente em crianças vacinadas com Synflorix e vacinas contendo a tosse convulsa de célula completa ao mesmo tempo. Recomenda-se, também, a administração de um medicamento que reduza a febre em crianças com distúrbios convulsivos ou com história prévia de convulsões febris.

Contudo, se a criança tomar paracetamol, antes ou imediatamente após a administração de Synflorix, os níveis de anticorpos obtidos podem ser ligeiramente reduzidos. Não se sabe se a redução nos níveis de anticorpos tem algum impacto na proteção contra a doença pneumocócica.

Synflorix contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, pelo que é praticamente “isento de sódio”.

3. Como é administrado Synflorix

Como a vacina é administrada

Synflorix é sempre administrado por injeção no músculo. Normalmente é administrado na coxa ou na parte superior do braço.

Quanto é administrado

Normalmente, irá ser administrado à criança (das 6 semanas aos 6 meses de idade) um esquema de 4 injeções (doses) de acordo com as recomendações oficiais, ou poderá ser utilizado um esquema alternativo pelo profissional de saúde. É importante seguir as instruções do médico ou enfermeiro para completar o esquema de injeções (doses).

- Cada injeção (dose) será administrada com pelo menos um mês de intervalo, exceto a última injeção (dose de reforço), que será administrada pelo menos 6 meses após a terceira injeção (dose).
- A primeira injeção (dose) pode ser administrada a partir das 6 semanas de idade, em diante. A última injeção (dose de reforço) pode ser administrada a partir dos 9 meses de idade, em diante.
- Será informado(a) de quando a criança deve regressar para a injeção (dose) seguinte.

Lactentes de pré-termo (nascidos após as 27 semanas e antes das 37 semanas de gestação)
Irão ser administradas 3 injeções (doses) à criança (dos 2 meses aos 6 meses de idade) com pelo menos um mês de intervalo entre cada dose. Pelo menos seis meses após a última injeção, será administrada uma dose adicional (dose de reforço) à criança.

Aos lactentes entre os 7 e os 11 meses de idade serão administradas 2 injeções (doses). Cada injeção será administrada com pelo menos um mês de intervalo. No segundo ano de vida irá ser administrada uma terceira injeção (dose de reforço), com pelo menos dois meses de intervalo.

Às crianças entre os 12 meses e os 5 anos de idade serão administradas 2 injeções (doses). Cada injeção será administrada com pelo menos dois meses de intervalo.

Populações especiais:

As crianças a partir das 6 semanas até aos 5 anos de idade consideradas como estando em risco elevado para a infecção pneumocócica (tais como as com infecção por VIH, drepanocitose ou funcionamento deficiente ou anormal do baço) podem receber Synflorix. Consulte o seu médico para informação quanto ao número e altura das injeções (doses) para a criança.

Caso a criança falte a uma injeção (dose)

Caso a criança falte a uma injeção (dose), é importante que marque outra consulta. Para o seu médico aconselhar sobre quais as medidas que serão necessárias tomar para proteger a criança.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os seguintes efeitos secundários podem ocorrer com este medicamento:

As reações alérgicas graves podem ocorrer muito raramente (mais de 1 em 10.000 doses de vacina). Estas podem ser reconhecidas por:

- erupções cutâneas com relevos e prurido (urticária)
- inchaço, por vezes da face ou boca (angioedema), que causa dificuldade em respirar
- colapso

Estas reações irão normalmente ocorrer antes de deixar o consultório médico. Contudo, se a criança manifestar algum destes sintomas, deve contactar um médico com urgência.

Muito frequentes (estes podem ocorrer com mais de 1 em 10 doses de vacina)

- dor, vermelhidão e inchaço no local da injeção
- temperatura elevada de 38°C ou superior (febre)
- sensação de sonolência
- sensação de irritabilidade
- perda de apetite

Frequentes (estes podem ocorrer com até 1 em 10 doses de vacina)

- endurecimento no local da injeção

Pouco frequentes (estes podem ocorrer com até 1 em 100 doses de vacina)

- prurido, coágulo sanguíneo, hemorragia ou um pequeno nódulo no local da injeção
- náuseas, diarreia ou sensação de má-disposição (vómitos)
- choro não habitual
- paragens temporárias na respiração (apneia) se a criança nasceu muito prematuramente (antes ou às 28 semanas de gravidez)
- dores de cabeça
- erupções cutâneas
- inchaço difuso do membro onde a injeção foi administrada, por vezes envolvendo a articulação adjacente
- urticária

Raros (estes podem ocorrer com até 1 em 1.000 doses de vacina)

- convulsões sem temperatura ou devido a temperatura elevada (febre)
- reações alérgicas, tais como alergias
- colapso (início súbito de fraqueza muscular), períodos de perda de consciência ou perda de conhecimento e coloração azulada da pele ou palidez

Muito raros (estes podem ocorrer com até 1 em 10.000 doses de vacina)

- doença de Kawasaki (os principais sinais da doença são, por exemplo, febre, erupções cutâneas, glândulas linfáticas inchadas, inflamação e erupções nas membranas mucosas da boca e garganta)

As doses de reforço de Synflorix podem aumentar o risco de efeitos secundários.

Nas crianças acima dos 12 meses de idade, o risco de dor no local de injeção pode aumentar com o aumento da idade.

Nos bebés que nasceram muito prematuramente (antes ou às 28 semanas de gestação) podem ocorrer falhas mais longas que o normal entre respirações, 2-3 dias após a vacinação

Comunicação de efeitos secundários

Se a criança tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Synflorix

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
- Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

- Não congelar.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Synflorix

- As substâncias ativas são:

1 dose (0,5 ml) contém:	
Polissacárido do serotipo 1 do pneumococos ^{1,2}	1 micrograma
Polissacárido do serotipo 4 do pneumococos ^{1,2}	3 microgramas
Polissacárido do serotipo 5 do pneumococos ^{1,2}	1 micrograma
Polissacárido do serotipo 6B do pneumococos ^{1,2}	1 micrograma
Polissacárido do serotipo 7F do pneumococos ^{1,2}	1 micrograma
Polissacárido do serotipo 9V do pneumococos ^{1,2}	1 micrograma
Polissacárido do serotipo 14 do pneumococos ^{1,2}	1 micrograma
Polissacárido do serotipo 18C do pneumococos ^{1,3}	3 microgramas
Polissacárido do serotipo 19F do pneumococos ^{1,4}	3 microgramas
Polissacárido do serotipo 23F do pneumococos ^{1,2}	1 micrograma
¹ adsorvido em fosfato de alumínio	0,5 miligramas Al ³⁺ no total
² conjugado com a proteína D (derivada do <i>Haemophilus influenzae</i> não tipável), proteína transportadora	9-16 microgramas
³ conjugado com o toxoide do tétano, proteína transportadora	5-10 microgramas
⁴ conjugado com o toxoide da difteria, proteína transportadora	3-6 microgramas

- Os outros componentes são: cloreto de sódio (ver secção 2 para mais informação) e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Synflorix e conteúdo da embalagem

- Suspensão injetável.
- Synflorix é uma suspensão branca turva.
- Synflorix está disponível em frascos para injetáveis com 1 dose em embalagens de 1, 10 ou 100.
- É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Belgique/België/Belgien
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.

Lietuva
GlaxoSmithKline Biologicals SA

Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

България

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Тел.: +359 80018205

Česká republika

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

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
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 Biologicals SA
Tel: +372 8002640

Ελλάδα

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

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741 111

Κύπρος

Tel: +370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 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
FLPT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: +357 80070017

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

Latvija
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +44 (0)800 221 441
customercontactuk@gsk.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos:

<http://www.ema.europa.eu>

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Poderá observar-se um depósito branco fino com um sobrenadante incolor límpido, com o armazenamento do frasco para injetáveis. Isto não constitui um sinal de deterioração.

Antes da administração, o conteúdo do frasco para injetáveis deve ser visualmente inspecionado antes e após agitação, para deteção de partículas estranhas e/ou alteração do aspeto físico.
Rejeitar a vacina na eventualidade de se observar uma destas situações.

Antes de ser administrada, a vacina deve atingir a temperatura ambiente.

A vacina deve ser bem agitada antes da administração.

A vacina destina-se a ser administrada apenas por via intramuscular. Não administrar por via intravascular.

Se Synflorix for administrado concomitantemente com outras vacinas, devem ser usados diferentes locais de injeção.

Synflorix não deve ser misturado com outras vacinas. Se a dose da vacina for retirada para uma seringa para ser administrada, a agulha utilizada para a retirar deve ser substituída por uma agulha adequada a injeções intramusculares.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Synflorix suspensão injetável em recipiente multidose (2 doses)

Vacina pneumocócica polissacárida conjugada (adsorvida)

Leia com atenção todo este folheto antes da vacina ser administrada à criança, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Esta vacina foi receitada apenas para a criança. Não deve dá-la a outros.
- Se a criança tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Synflorix e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de Synflorix ser administrado à criança
3. Como é administrado Synflorix
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Synflorix
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Synflorix e para que é utilizado

Synflorix é uma vacina pneumocócica conjugada. O seu médico ou enfermeiro irão administrar uma injeção à criança com esta vacina.

É utilizada para ajudar a proteger a criança a partir das 6 semanas até aos 5 anos de idade contra:

uma bactéria denominada “*Streptococcus pneumoniae*”. Esta bactéria pode causar doenças graves, incluindo meningite, sépsis e bacteriemia (bactéria na corrente sanguínea) bem como infecção do ouvido ou pneumonia.

Como Synflorix funciona

Synflorix ajuda o organismo a produzir os seus próprios anticorpos. Os anticorpos formam uma parte do sistema imunitário que irá proteger a criança contra estas doenças.

2. O que precisa de saber antes de Synflorix ser administrado à criança

Synflorix não deve ser administrado se:

- a criança é alérgica à substância ativa ou a qualquer outro componente desta vacina (indicados na secção 6).
Os sinais de uma reação alérgica podem incluir erupções cutâneas com comichão, dificuldade em respirar e inchaço da face ou língua.
- a criança tem uma infecção grave com temperatura elevada (acima de 38°C). Se isto se aplicar à criança, então a administração da vacina será adiada até a criança se sentir melhor. Uma infecção ligeira, como uma constipação, não deve constituir um problema. No entanto, consulte primeiro o seu médico.

Synflorix não deve ser administrado se alguma das situações acima mencionadas se aplicar à criança. Se não tem a certeza, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de Synflorix ser administrado à criança.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes da administração desta vacina se:

- a criança tem um problema hemorrágico ou faz nódoas negras com facilidade.

Em crianças a partir dos 2 anos de idade pode ocorrer desmaio após ou mesmo antes de qualquer injeção por agulhas, portanto informe o seu médico ou enfermeiro se a criança já desmaiou com uma injeção anterior.

Tal como com todas as vacinas, Synflorix poderá não proteger totalmente todas as crianças vacinadas.

Synflorix irá apenas proteger contra as infecções causadas pela bactéria para a qual a vacina foi desenvolvida.

As crianças com um sistema imunitário enfraquecido (tais como, devido à infecção por vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou tratamento imunossupressor) podem não obter um benefício total de Synflorix.

Se não tem a certeza, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de Synflorix ser administrado.

Crianças acima dos 5 anos de idade

A segurança e a eficácia da vacina em crianças acima dos 5 anos de idade não foram estabelecidas, portanto, a vacinação destas crianças não é recomendada.

Outros medicamentos e Synflorix

Informe o seu médico ou farmacêutico se a criança estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, ou se a criança recebeu recentemente qualquer outra vacina. Synflorix pode não funcionar tão bem, se a criança estiver a tomar medicamentos que afetem o sistema imunitário a combater uma infecção.

Synflorix pode ser administrado ao mesmo tempo que as outras vacinas da infância, tais como vacinas contra difteria, tétano, tosse convulsa (pertussis), *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielite oral ou inativada, hepatite B, sarampo-papeira-rubéola, varicela, rotavírus oral, bem como, vacinas meningocócicas conjugadas do serogrupo C e dos serogrupos A, C, W-135, Y. Para cada vacina será usado um local de injeção diferente.

O seu médico poderá pedir-lhe para dar à criança um medicamento que baixa a febre (como o paracetamol) antes ou imediatamente após Synflorix ser administrado, especialmente em crianças vacinadas com Synflorix e vacinas contendo a tosse convulsa de célula completa ao mesmo tempo. Recomenda-se, também, a administração de um medicamento que reduza a febre em crianças com distúrbios convulsivos ou com história prévia de convulsões febris. Contudo, se a criança tomar paracetamol, antes ou imediatamente após a administração de Synflorix, os níveis de anticorpos obtidos podem ser ligeiramente reduzidos. Não se sabe se a redução nos níveis de anticorpos tem algum impacto na proteção contra a doença pneumocócica.

Synflorix contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, pelo que é praticamente “isento de sódio”.

3. Como é administrado Synflorix

Como a vacina é administrada

Synflorix é sempre administrado por injeção no músculo. Normalmente é administrado na coxa ou na parte superior do braço.

Quanto é administrado

Normalmente, irá ser administrado à criança (das 6 semanas aos 6 meses de idade) um esquema de 4 injeções (doses) de acordo com as recomendações oficiais, ou poderá ser utilizado um esquema alternativo pelo profissional de saúde. É importante seguir as instruções do médico ou enfermeiro para completar o esquema de injeções (doses).

- Cada injeção (dose) será administrada com pelo menos um mês de intervalo, exceto a última injeção (dose de reforço), que será administrada pelo menos 6 meses após a terceira injeção (dose).
- A primeira injeção (dose) pode ser administrada a partir das 6 semanas de idade, em diante. A última injeção (dose de reforço) pode ser administrada a partir dos 9 meses de idade, em diante.
- Será informado(a) de quando a criança deve regressar para a injeção (dose) seguinte.

Lactentes de pré-termo (nascidos após as 27 semanas e antes das 37 semanas de gestação)
Irão ser administradas 3 injeções (doses) à criança (dos 2 meses aos 6 meses de idade) com pelo menos um mês de intervalo entre cada dose. Pelo menos seis meses após a última injeção, será administrada uma dose adicional (dose de reforço) à criança.

Aos lactentes entre os 7 e os 11 meses de idade serão administradas 2 injeções (doses). Cada injeção será administrada com pelo menos um mês de intervalo. No segundo ano de vida irá ser administrada uma terceira injeção (dose de reforço), com pelo menos dois meses de intervalo.

Às crianças entre os 12 meses e os 5 anos de idade serão administradas 2 injeções (doses). Cada injeção será administrada com pelo menos dois meses de intervalo.

Populações especiais:

As crianças a partir das 6 semanas até aos 5 anos de idade consideradas como estando em risco elevado para a infecção pneumocócica (tais como as com infecção por VIH, drepanocitose ou funcionamento deficiente ou anormal do baço) podem receber Synflorix. Consulte o seu médico para informação quanto ao número e altura das injeções (doses) para a criança.

Caso a criança falte a uma injeção (dose)

Caso a criança falte a uma injeção (dose), é importante que marque outra consulta. Para o seu médico aconselhar sobre quais as medidas que serão necessárias tomar para proteger a criança.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os seguintes efeitos secundários podem ocorrer com este medicamento:

As reações alérgicas graves podem ocorrer muito raramente (mais de 1 em 10.000 doses de vacina). Estas podem ser reconhecidas por:

- erupções cutâneas com relevos e prurido (urticária)
- inchaço, por vezes da face ou boca (angioedema), que causa dificuldade em respirar
- colapso

Estas reações irão normalmente ocorrer antes de deixar o consultório médico. Contudo, se a criança manifestar algum destes sintomas, deve contactar um médico com urgência.

Muito frequentes (estes podem ocorrer com mais de 1 em 10 doses de vacina)

- dor, vermelhidão e inchaço no local da injeção
- temperatura elevada de 38°C ou superior (febre)
- sensação de sonolência
- sensação de irritabilidade
- perda de apetite

Frequentes (estes podem ocorrer com até 1 em 10 doses de vacina)

- endurecimento no local da injeção

Pouco frequentes (estes podem ocorrer com até 1 em 100 doses de vacina)

- prurido, coágulo sanguíneo, hemorragia ou um pequeno nódulo no local da injeção
- náuseas, diarreia ou sensação de má-disposição (vómitos)
- choro não habitual
- paragens temporárias na respiração (apneia) se a criança nasceu muito prematuramente (antes ou às 28 semanas de gravidez)
- dores de cabeça
- erupções cutâneas
- inchaço difuso do membro onde a injeção foi administrada, por vezes envolvendo a articulação adjacente
- urticária

Raros (estes podem ocorrer com até 1 em 1.000 doses de vacina)

- convulsões sem temperatura ou devido a temperatura elevada (febre)
- reações alérgicas, tais como alergias
- colapso (início súbito de fraqueza muscular), períodos de perda de consciência ou perda de conhecimento e coloração azulada da pele ou palidez

Muito raros (estes podem ocorrer com até 1 em 10.000 doses de vacina)

- doença de Kawasaki (os principais sinais da doença são, por exemplo, febre, erupções cutâneas, glândulas linfáticas inchadas, inflamação e erupções nas membranas mucosas da boca e garganta)

As doses de reforço de Synflorix podem aumentar o risco de efeitos secundários.

Nas crianças acima dos 12 meses de idade, o risco de dor no local de injeção pode aumentar com o aumento da idade.

Nos bebés que nasceram muito prematuramente (antes ou às 28 semanas de gestação) podem ocorrer falhas mais longas que o normal entre respirações, 2-3 dias após a vacinação

Comunicação de efeitos secundários

Se a criança tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Synflorix

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

- Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
- Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
- Não congelar.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Synflorix

- As substâncias ativas são:

1 dose (0,5 ml) contém:

Polissacárido do serotipo 1 do pneumococos ^{1,2}	1 micrograma
Polissacárido do serotipo 4 do pneumococos ^{1,2}	3 microgramas
Polissacárido do serotipo 5 do pneumococos ^{1,2}	1 micrograma
Polissacárido do serotipo 6B do pneumococos ^{1,2}	1 micrograma
Polissacárido do serotipo 7F do pneumococos ^{1,2}	1 micrograma
Polissacárido do serotipo 9V do pneumococos ^{1,2}	1 micrograma
Polissacárido do serotipo 14 do pneumococos ^{1,2}	1 micrograma
Polissacárido do serotipo 18C do pneumococos ^{1,3}	3 microgramas
Polissacárido do serotipo 19F do pneumococos ^{1,4}	3 microgramas
Polissacárido do serotipo 23F do pneumococos ^{1,2}	1 micrograma

¹ adsorvido em fosfato de alumínio

0,5 miligramas Al³⁺ no total

² conjugado com a proteína D (derivada do *Haemophilus influenzae* não tipável), proteína transportadora

9-16 microgramas

³ conjugado com o toxoide do tétano, proteína transportadora

5-10 microgramas

⁴ conjugado com o toxoide da difteria, proteína transportadora

3-6 microgramas

- Os outros componentes são: cloreto de sódio (ver secção 2 para mais informação) e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Synflorix e conteúdo da embalagem

- Suspensão injetável em recipiente multidose (2 doses).
- Synflorix é uma suspensão branca turva.
- Synflorix está disponível em frascos para injetáveis com 2 doses, em embalagens de 100.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Belgique/België/Belgien
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.

Lietuva
GlaxoSmithKline Biologicals SA

Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

България

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Тел.: +359 80018205

Česká republika

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

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
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 Biologicals SA
Tel: +372 8002640

Ελλάδα

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

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741 111

Κύπρος

Tel: +370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +36 80088309

Malta

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 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
FLPT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: +357 80070017

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

Latvija
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +44 (0)800 221 441
customercontactuk@gsk.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos:

<http://www.ema.europa.eu>

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Poderá observar-se um depósito branco fino com um sobrenadante incolor límpido, com o armazenamento do frasco para injetáveis. Isto não constitui um sinal de deterioração.

Antes da administração, o conteúdo do frasco para injetáveis deve ser visualmente inspecionado antes e após agitação, para deteção de partículas estranhas e/ou alteração do aspecto físico.
Rejeitar a vacina na eventualidade de se observar uma destas situações.

Antes de ser administrada, a vacina deve atingir a temperatura ambiente.
A vacina deve ser bem agitada antes da administração.

Após a primeira abertura do frasco para injetáveis com 2 doses, é recomendada a administração imediata. Se não for administrada imediatamente, a vacina deve ser conservada no frigorífico (2°C – 8°C). Se não for administrada no prazo de 6 horas deve ser eliminada.

Quando utilizar um frasco para injetáveis multidose, cada dose de 0,5 ml deve ser retirada usando uma agulha e seringa estéreis; devem ser tomadas precauções para evitar a contaminação do conteúdo.

A vacina destina-se a ser administrada apenas por via intramuscular. Não administrar por via intravascular.

Se Synflorix for administrado concomitantemente com outras vacinas, devem ser usados diferentes locais de injeção.

Synflorix não deve ser misturado com outras vacinas. Se a dose da vacina for retirada para uma seringa para ser administrada, a agulha utilizada para a retirar deve ser substituída por uma agulha adequada a injeções intramusculares.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Synflorix suspensão injetável em recipiente multidose (4 doses) Vacina pneumocócica polissacárida conjugada (adsorvida)

Leia com atenção todo este folheto antes da vacina ser administrada à criança, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Esta vacina foi receitada apenas para a criança. Não deve dá-la a outros.
- Se a criança tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Synflorix e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de Synflorix ser administrado à criança
3. Como é administrado Synflorix
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Synflorix
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Synflorix e para que é utilizado

Synflorix é uma vacina pneumocócica conjugada. O seu médico ou enfermeiro irão administrar uma injeção à criança com esta vacina.

É utilizada para ajudar a proteger a criança a partir das 6 semanas até aos 5 anos de idade contra:

uma bactéria denominada “*Streptococcus pneumoniae*”. Esta bactéria pode causar doenças graves, incluindo meningite, sépsis e bacteriemia (bactéria na corrente sanguínea) bem como infecção do ouvido ou pneumonia.

Como Synflorix funciona

Synflorix ajuda o organismo a produzir os seus próprios anticorpos. Os anticorpos formam uma parte do sistema imunitário que irá proteger a criança contra estas doenças.

2. O que precisa de saber antes de Synflorix ser administrado à criança

Synflorix não deve ser administrado se:

- a criança é alérgica à substância ativa ou a qualquer outro componente desta vacina (indicados na secção 6).
Os sinais de uma reação alérgica podem incluir erupções cutâneas com comichão, dificuldade em respirar e inchaço da face ou língua.
- a criança tem uma infecção grave com temperatura elevada (acima de 38°C). Se isto se aplicar à criança, então a administração da vacina será adiada até a criança se sentir melhor. Uma infecção ligeira, como uma constipação, não deve constituir um problema. No entanto, consulte primeiro o seu médico.

Synflorix não deve ser administrado se alguma das situações acima mencionadas se aplicar à criança. Se não tem a certeza, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de Synflorix ser administrado à criança.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes da administração desta vacina se:

- a criança tem um problema hemorrágico ou faz nódoas negras com facilidade.

Em crianças a partir dos 2 anos de idade pode ocorrer desmaio após ou mesmo antes de qualquer injeção por agulhas, portanto informe o seu médico ou enfermeiro se a criança já desmaiou com uma injeção anterior.

Tal como com todas as vacinas, Synflorix poderá não proteger totalmente todas as crianças vacinadas.

Synflorix irá apenas proteger contra as infecções causadas pela bactéria para a qual a vacina foi desenvolvida.

As crianças com um sistema imunitário enfraquecido (tais como, devido à infecção por vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou tratamento imunossupressor) podem não obter um benefício total de Synflorix.

Se não tem a certeza, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de Synflorix ser administrado.

Crianças acima dos 5 anos de idade

A segurança e a eficácia da vacina em crianças acima dos 5 anos de idade não foram estabelecidas, portanto, a vacinação destas crianças não é recomendada.

Outros medicamentos e Synflorix

Informe o seu médico ou farmacêutico se a criança estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, ou se a criança recebeu recentemente qualquer outra vacina. Synflorix pode não funcionar tão bem, se a criança estiver a tomar medicamentos que afetem o sistema imunitário a combater uma infecção.

Synflorix pode ser administrado ao mesmo tempo que as outras vacinas da infância, tais como vacinas contra difteria, tétano, tosse convulsa (pertussis), *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielite oral ou inativada, hepatite B, sarampo-papeira-rubéola, varicela, rotavírus oral, bem como, vacinas meningocócicas conjugadas do serogrupo C e dos serogrupos A, C, W-135, Y. Para cada vacina será usado um local de injeção diferente.

O seu médico poderá pedir-lhe para dar à criança um medicamento que baixa a febre (como o paracetamol) antes ou imediatamente após Synflorix ser administrado, especialmente em crianças vacinadas com Synflorix e vacinas contendo a tosse convulsa de célula completa ao mesmo tempo. Recomenda-se, também, a administração de um medicamento que reduza a febre em crianças com distúrbios convulsivos ou com história prévia de convulsões febris.

Contudo, se a criança tomar paracetamol, antes ou imediatamente após a administração de Synflorix, os níveis de anticorpos obtidos podem ser ligeiramente reduzidos. Não se sabe se a redução nos níveis de anticorpos tem algum impacto na proteção contra a doença pneumocócica.

Synflorix contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, pelo que é praticamente “isento de sódio”.

3. Como é administrado Synflorix

Como a vacina é administrada

Synflorix é sempre administrado por injeção no músculo. Normalmente é administrado na coxa ou na parte superior do braço.

Quanto é administrado

Normalmente, irá ser administrado à criança (das 6 semanas aos 6 meses de idade) um esquema de 4 injeções (doses) de acordo com as recomendações oficiais, ou poderá ser utilizado um esquema alternativo pelo profissional de saúde. É importante seguir as instruções do médico ou enfermeiro para completar o esquema de injeções (doses).

- Cada injeção (dose) será administrada com pelo menos um mês de intervalo, exceto a última injeção (dose de reforço), que será administrada pelo menos 6 meses após a terceira injeção (dose).
- A primeira injeção (dose) pode ser administrada a partir das 6 semanas de idade, em diante. A última injeção (dose de reforço) pode ser administrada a partir dos 9 meses de idade, em diante.
- Será informado(a) de quando a criança deve regressar para a injeção (dose) seguinte.

Lactentes de pré-termo (nascidos após as 27 semanas e antes das 37 semanas de gestação) Irão ser administradas 3 injeções (doses) à criança (dos 2 meses aos 6 meses de idade) com pelo menos um mês de intervalo entre cada dose. Pelo menos seis meses após a última injeção, será administrada uma dose adicional (dose de reforço) à criança.

Aos lactentes entre os 7 e os 11 meses de idade serão administradas 2 injeções (doses). Cada injeção será administrada com pelo menos um mês de intervalo. No segundo ano de vida irá ser administrada uma terceira injeção (dose de reforço), com pelo menos dois meses de intervalo.

Às crianças entre os 12 meses e os 5 anos de idade serão administradas 2 injeções (doses). Cada injeção será administrada com pelo menos dois meses de intervalo.

Populações especiais:

As crianças a partir das 6 semanas até aos 5 anos de idade consideradas como estando em risco elevado para a infecção pneumocócica (tais como as com infecção por VIH, drepanocitose ou funcionamento deficiente ou anormal do baço) podem receber Synflorix. Consulte o seu médico para informação quanto ao número e altura das injeções (doses) para a criança.

Caso a criança falte a uma injeção (dose)

Caso a criança falte a uma injeção (dose), é importante que marque outra consulta. Para o seu médico aconselhar sobre quais as medidas que serão necessárias tomar para proteger a criança.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os seguintes efeitos secundários podem ocorrer com este medicamento:

As reações alérgicas graves podem ocorrer muito raramente (mais de 1 em 10.000 doses de vacina). Estas podem ser reconhecidas por:

- erupções cutâneas com relevos e prurido (urticária)
- inchaço, por vezes da face ou boca (angioedema), que causa dificuldade em respirar
- colapso

Estas reações irão normalmente ocorrer antes de deixar o consultório médico. Contudo, se a criança manifestar algum destes sintomas, deve contactar um médico com urgência.

Muito frequentes (estes podem ocorrer com mais de 1 em 10 doses de vacina)

- dor, vermelhidão e inchaço no local da injeção
- temperatura elevada de 38 °C ou superior (febre)
- sensação de sonolência
- sensação de irritabilidade
- perda de apetite

Frequentes (estes podem ocorrer com até 1 em 10 doses de vacina)

- endurecimento no local da injeção

Pouco frequentes (estes podem ocorrer com até 1 em 100 doses de vacina)

- prurido, coágulo sanguíneo, hemorragia ou um pequeno nódulo no local da injeção
- náuseas, diarreia ou sensação de má-disposição (vómitos)
- choro não habitual
- paragens temporárias na respiração (apneia) se a criança nasceu muito prematuramente (antes ou às 28 semanas de gravidez)
- dores de cabeça
- erupções cutâneas
- inchaço difuso do membro onde a injeção foi administrada, por vezes envolvendo a articulação adjacente
- urticária

Raros (estes podem ocorrer com até 1 em 1.000 doses de vacina)

- convulsões sem temperatura ou devido a temperatura elevada (febre)
- reações alérgicas, tais como alergias
- colapso (início súbito de fraqueza muscular), períodos de perda de consciência ou perda de conhecimento e coloração azulada da pele ou palidez

Muito raros (estes podem ocorrer com até 1 em 10.000 doses de vacina)

- doença de Kawasaki (os principais sinais da doença são, por exemplo, febre, erupções cutâneas, glândulas linfáticas inchadas, inflamação e erupções nas membranas mucosas da boca e garganta)

As doses de reforço de Synflorix podem aumentar o risco de efeitos secundários.

Nas crianças acima dos 12 meses de idade, o risco de dor no local de injeção pode aumentar com o aumento da idade.

Nos bebés que nasceram muito prematuramente (antes ou às 28 semanas de gestação) podem ocorrer falhas mais longas que o normal entre respirações, 2-3 dias após a vacinação

Comunicação de efeitos secundários

Se a criança tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Synflorix

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

- Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
- Não congelar.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Synflorix

- As substâncias ativas são:

1 dose (0,5 ml) contém:	
Polissacárido do serotipo 1 do pneumococos ^{1,2}	1 micrograma
Polissacárido do serotipo 4 do pneumococos ^{1,2}	3 microgramas
Polissacárido do serotipo 5 do pneumococos ^{1,2}	1 micrograma
Polissacárido do serotipo 6B do pneumococos ^{1,2}	1 micrograma
Polissacárido do serotipo 7F do pneumococos ^{1,2}	1 micrograma
Polissacárido do serotipo 9V do pneumococos ^{1,2}	1 micrograma
Polissacárido do serotipo 14 do pneumococos ^{1,2}	1 micrograma
Polissacárido do serotipo 18C do pneumococos ^{1,3}	3 microgramas
Polissacárido do serotipo 19F do pneumococos ^{1,4}	3 microgramas
Polissacárido do serotipo 23F do pneumococos ^{1,2}	1 micrograma

¹ adsorvido em fosfato de alumínio

0,5 miligramas Al³⁺ no total

² conjugado com a proteína D (derivada do *Haemophilus influenzae* não tipável), proteína transportadora

9-16 microgramas

³ conjugado com o toxoide do tétano, proteína transportadora

5-10 microgramas

⁴ conjugado com o toxoide da difteria, proteína transportadora

3-6 microgramas

- Os outros componentes são: cloreto de sódio (ver secção 2 para mais informação), o 2-fenoxietanol e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Synflorix e conteúdo da embalagem

- Suspensão injetável em recipiente multidose (4 doses).
- Synflorix é uma suspensão branca turva.
- Synflorix está disponível em frascos para injetáveis com 4 doses, em embalagens de 10 ou de 100.
- É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Belgique/België/Belgien

Lietuva

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

България
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Тел.: +359 80018205

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

Danmark
GlaxoSmithKline Pharma A/S
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 Biologicals SA
Tel: +372 8002640

Ελλάδα
GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España
GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

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

Hrvatska
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +385 800787089

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel:+ 39 (0)45 7741 111

GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +370 80000334

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

Magyarország
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel.: +36 80088309

Malta
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +356 80065004

Nederland
GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich
GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 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 Biologicals SA
Tel: +40 800672524

Slovenija
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +386 80688869

Slovenská republika
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +421 800500589

Suomi/Finland
GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

Kύπρος
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Τηλ: +357 80070017

Latvija
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +371 80205045

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

United Kingdom (Northern Ireland)
GlaxoSmithKline Biologicals SA
Tel: +44 (0)800 221 441
customercontactuk@gsk.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos:
<http://www.ema.europa.eu>

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Poderá observar-se um depósito branco fino com um sobrenadante incolor límpido, com o armazenamento do frasco para injetáveis. Isto não constitui um sinal de deterioração.

Antes da administração, o conteúdo do frasco para injetáveis deve ser visualmente inspecionado antes e após agitação, para deteção de partículas estranhas e/ou alteração do aspetto físico.
Rejeitar a vacina na eventualidade de se observar uma destas situações.

Antes de ser administrada, a vacina deve atingir a temperatura ambiente.

A vacina deve ser bem agitada antes da administração.

Após a primeira abertura do frasco para injetáveis com 4 doses, é recomendada a administração imediata. Se não for administrada imediatamente, a vacina deve ser conservada no frigorífico (2°C – 8°C). Se não for administrada no prazo de 28 dias deve ser eliminada.

Quando utilizar um frasco para injetáveis multidose, cada dose de 0,5 ml deve ser retirada usando uma agulha e seringa estéreis; devem ser tomadas precauções para evitar a contaminação do conteúdo.

A vacina destina-se a ser administrada apenas por via intramuscular. Não administrar por via intravascular.

Se Synflorix for administrado concomitantemente com outras vacinas, devem ser usados diferentes locais de injeção.

Synflorix não deve ser misturado com outras vacinas. Se a dose da vacina for retirada para uma seringa para ser administrada, a agulha utilizada para a retirar deve ser substituída por uma agulha adequada a injeções intramusculares.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.