



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **6189**

BUENOS AIRES, 28 AGO 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-004616-14-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. solicita la autorización de un nuevo prospecto para la Especialidad Medicinal denominada SYNFLORIX/VACUNA ADSORBIDA CONJUGADA DE POLISACARIDO NEUMOCOCICO Y PROTEINA D DE HAEMOPHILUS INFLUENZAE NO TIPIFICABLE, forma farmacéutica: SUSPENSIÓN INYECTABLE, autorizada por el Certificado Nº 55150.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgados en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición 6077/97.

Que a fojas 119 a 121 de las actuaciones referenciadas en el VISTO de la presente, obran los informes técnicos de evaluación favorable del Departamento de Productos Biológicos del Instituto Nacional de medicamentos.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 6189

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1271/13.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

5, ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., el cambio de prospecto presentado para la especialidad medicinal denominada SYNFLORIX/VACUNA ADSORBIDA CONJUGADA DE POLISACARIDO NEUMOCOCICO Y PROTEINA D DE HAEMOPHILUS INFLUENZAE NO TIPIFICABLE, forma farmacéutica: SUSPENSIÓN INYECTABLE, autorizada por el Certificado Nº 51150, cuyos textos constan a fojas 24 a 38, 39 a 53 y 54 a 68, desglosándose las fojas 24 a 38.

ARTÍCULO 2º.- Sustituyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 4131/09 el prospecto autorizado por las fojas 24 a 38, aprobadas en el artículo 1º.

ARTÍCULO 3º.- Acéptese el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones, el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 51150 en los términos de la Disposición 6077/97.

6, ARTÍCULO 4º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **6 1 8 9**

conjuntamente con el prospecto y Anexo, gírese al Departamento de Registro a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-004616-14-4

DISPOSICIÓN N° **6 1 8 9**

Dr. OTTO A. ORSINGER  
Sub Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

### ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **6189**, a los efectos de ser anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51150, y de acuerdo a lo solicitado por GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre Comercial/ Genérico: SYNFLORIX/VACUNA ADSORBIDA CONJUGADA DE POLISACARIDO NEUMOCOCICO Y PROTEINA D DE HAEMOPHILUS INFLUENZAE NO TIPIFICABLE.

Forma Farmacéutica y Concentración: SUSPENSIÓN INYECTABLE.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4131/09.

Tramitado por expediente N° 1-0047-0000-008600-08-8

DATO IDENTIFICATORIO A MODIFICAR	DATOS AUTORIZADOS HASTA LA FECHA	MODIFICACIÓN AUTORIZADA
PROSPECTO	ANEXO DE DISPOSICIÓN N° 1107/11.	Prospecto de fojas 24, a 38, 39 a 53 y 54 a 68, desglosándose las fojas 24 a 38.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al Certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXOSMITHLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Nº 51150 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días <sup>28</sup> AGO 2014 ..... del mes de ..... de .....

Expediente Nº 1-0047-0000-004616-14-4

DISPOSICIÓN Nº

Dr. OTTO A. ORSINGER  
Sub Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

6 189



PROYECTO DE PROSPECTO

**SYNFLORIX®**  
**VACUNA ADSORBIDA CONJUGADA DE POLISACÁRIDO NEUMOCÓCICO**  
**Y PROTEÍNA D DE HAEMOPHILUS INFLUENZAE NO TIPIFICABLE**  
Suspensión inyectable

Venta Bajo Receta

Industria Belga

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:**

Cada dosis (0,5 ml) de la suspensión inyectable de **SYNFLORIX®** contiene:  
1 mcg de polisacárido de los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* 1<sup>1,2</sup>, 5<sup>1,2</sup>, 6B<sup>1,2</sup>, 7F<sup>1,2</sup>, 9V<sup>1,2</sup>, 14<sup>1,2</sup>  
y 23F<sup>1,2</sup>, 3 mcg de los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* 4<sup>1,2</sup>, 18C<sup>1,3</sup> y 19F<sup>1,4</sup>, Cloruro de sodio  
150 mM, Agua para inyección c.s.p. 0,5 ml.

- |  |                         |
|--|-------------------------|
| <sup>1</sup> adsorbido en fosfato de aluminio  | 0,5 mg Al <sup>3+</sup> |
| <sup>2</sup> conjugado a la proteína D (derivada de <i>Haemophilus influenzae</i> no tipificable), proteína transportadora | aprox. 13 microgramos   |
| <sup>3</sup> conjugado a la proteína transportadora - toxoide tetánico   | aprox. 8 microgramos    |
| <sup>4</sup> conjugado a la proteína transportadora - toxoide diftérico  | aprox. 5 microgramos    |

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Vacuna antineumocócica (Código ATC: J07AL52).

**INDICACIONES:**

Inmunización activa de lactantes y niños a partir de 6 semanas hasta los 5 años de edad contra la enfermedad causada por los serotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F de *Streptococcus pneumoniae* (incluyendo sepsis, meningitis, neumonía, bacteriemia y otitis media aguda) y contra la otitis media aguda causada por *Haemophilus influenzae* no tipificable (NTHi – sigla en inglés Non-Typeable *Haemophilus influenzae*).

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:**

**Propiedades farmacodinámicas:**

**SYNFLORIX®** es una vacuna polisacárida conjugada antineumocócica que utiliza la proteína D como la principal proteína transportadora. La proteína D es una proteína de superficie altamente conservada de *Haemophilus influenzae* no tipificable (NTHi). La vacuna contiene 10 serotipos de *Streptococcus pneumoniae* (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F).

**1. Datos Epidemiológicos**

Los 10 serotipos incluidos en esta vacuna representan los serotipos que causan la mayoría de las enfermedades a nivel mundial cubriendo aproximadamente entre el 50% y el 96% de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en niños menores de 5 años.

La neumonía de diferentes etiologías es la principal causa de morbilidad y mortalidad a nivel mundial en la niñez. En estudios prospectivos, se estimó que *Streptococcus pneumoniae* era responsable de 30-50% de los casos de neumonía bacteriana.

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

**2. Eficacia y efectividad**

La eficacia y efectividad de **SYNFLORIX®** se evaluó en estudios clínicos.

*YCA*  
GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
María Victoria Lagrague  
Co-Directora Técnica  
M.P. 15571

En un estudio clínico a gran escala de fase III/IV, doble ciego, aleatorizado por categorías, controlado, realizado en Finlandia (FinIP) en lactantes menores de 7 meses de edad al enrolamiento y niños de entre 7 y 18 meses de edad al momento de enrolarse, fueron seguidos para enfermedad invasiva por un promedio de 25 y 28 meses respectivamente y se incluyeron en el análisis de efectividad. Los niños fueron enrolados en 78 grupos de estudio. Los grupos de estudio fueron aleatorizados en 4 categorías de acuerdo a los 2 esquemas de vacunación [ 2 dosis (3, 5 meses de edad) o 3 dosis (3, 4, 5 meses de edad) el esquema primario seguido de una dosis de refuerzo a los 11 meses de edad] por los cuales recibieron o SYNFLORIX® (52 grupos) o vacuna contra hepatitis como control (26 grupos). En un estudio anidado, los niños fueron seguidos hasta aproximadamente los 21 meses de edad para evaluar los criterios de valoración adicionales incluyendo el impacto de SYNFLORIX® en la portación nasofaríngea.

En un estudio clínico a gran escala de fase III, aleatorizado, doble ciego (Clinical Otitis Media and Pneumonia Study – COMPAS), niños sanos de entre 6 y 16 semanas recibieron SYNFLORIX® o vacuna de control de la hepatitis B a los 2, 4 y 6 meses de edad seguida, respectivamente, o bien por SYNFLORIX® o por vacuna de hepatitis A control a los 15 a 18 meses de edad.

## 2.1 Efectividad / eficacia contra enfermedad invasiva neumocócica (ENI)

### 2.1.1 Efectividad / eficacia contra ENI en estudios clínicos

Efectividad / eficacia en la cohorte de lactantes menores a 7 meses de edad al momento del enrolamiento

La efectividad o eficacia de la vacuna (EV) se demostró en la prevención de la ENI confirmada por cultivo debida a los serotipos incluidos en la vacuna neumocócica, cuando se administró SYNFLORIX® a lactantes en los esquemas 2+1 ó 3+1 en FinIP o 3+1 en COMPAS (ver Tabla 1).

Tabla 1. Número de casos de ENI causados por serotipos vacunales y efectividad de la vacuna (FinIP) o eficacia (COMPAS) en lactantes menores a 7 meses de edad al momento de enrolarse que recibieron al menos una dosis de vacuna (cohorte total de niños vacunados)

Tipos de ENI	FinIP			COMPAS				
	N° de casos ENI			EV (95% IC)		N° de casos ENI		EV (95% IC)
	Esquema SYNFLORIX® 3+1	Esquema SYNFLORIX® 2+1	Control <sup>(2)</sup>	Esquema 3+1	Esquema 2+1	Esquema SYNFLORIX® 3+1	Control	Esquema 3+1
	N	N	N			N	N	
ENI <sup>(1)</sup> por serotipos vacunales	0	1	12	100% <sup>(3)</sup> (82,8; 100)	91,8% <sup>(4)</sup> (58,3; 99,6)	0	18	100% (77,3;100)
ENI por serotipo 6B	0	0	5	100% (54,9; 100)	100% (54,5; 100)	0	2	-
ENI por serotipo 14	0	0	4	100% (39,6; 100)	100% (43,3; 100)	0	9	100% (49,5;100)

ENI Enfermedad neumocócica invasiva

EV Efectividad de la vacuna (FinIP) o eficacia (COMPAS)

N Número de sujetos por grupo

IC Intervalo de confianza

(1) En FinIP además de los serotipos 6B y 14, los casos de ENI confirmados por cultivo incluyeron al serotipo vacunal 7F (1 caso en los grupos que recibieron SYNFLORIX® 2+1),

- 18C, 19F y 23F (1 caso de cada uno en los grupos control). En COMPAS, los serotipos 5 (2 casos), 18C (4 casos) y 23F (1 caso) se detectaron en el grupo control además de los serotipos 6B y 14.
- (2) Los 2 grupos control de lactantes fueron agrupados.
  - (3) Valor  $p < 0,0001$
  - (4) Valor  $p = 0,0009$

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

#### *Efectividad luego de la vacunación de catch-up*

En las cohortes de catch-up de FinIP, los niños de entre 7 y 11 meses de edad en la primera dosis de vacuna, recibieron **SYNFLORIX**<sup>®</sup> o vacuna contra hepatitis B de acuerdo con un esquema de vacunación primaria de 2 dosis seguida de una dosis de refuerzo, y los niños de entre 12 y 18 meses de edad en la primera dosis de vacuna, recibieron 2 dosis de vacuna **SYNFLORIX**<sup>®</sup> o vacuna contra hepatitis A.

Entre los 15.447 niños de las cohortes de la vacunación de catch-up, no hubo casos de ENI confirmados por cultivo en los grupos vacunados con **SYNFLORIX**<sup>®</sup>, mientras que si se observaron siete casos de ENI en los grupos control (serotipos 7F y 14 en la cohorte entre 7-11 meses de edad y serotipos 3; 4; 6B; 15C y 19F en la cohorte de 12-18 meses de edad).

#### *2.1.2 Efectividad protectora contra ENI en la vigilancia poscomercialización*

En Quebec, Canadá, **SYNFLORIX**<sup>®</sup> se introdujo en el programa de vacunación infantil (2 dosis de vacunación primaria en lactantes menores de 6 meses de edad y una dosis de refuerzo a los 12 meses) después de 4,5 años de uso de vacuna conjugada neumocócica 7-valente. En base a 1,5 años de vigilancia tras la introducción de **SYNFLORIX**<sup>®</sup>, con una cobertura mayor del 90% en el grupo de edad elegido para recibir la vacuna, se observó una disminución en la incidencia de ENI debido a los serotipos vacunales (en gran parte debido a los cambios en la enfermedad por serotipo 7F) sin aumento concomitante en la incidencia de ENI por los serotipos no vacunales, dando lugar a una disminución global de la incidencia de ENI en el grupo etario en comparación con la incidencia reportada durante el periodo precedente.

#### **2.2 Eficacia contra Neumonía**

La eficacia de **SYNFLORIX**<sup>®</sup> contra la Neumonía Adquirida de la Comunidad probablemente bacteriana (NAC) fue demostrada en la cohorte de acuerdo a protocolo (ATP) (niños inmunizados con al menos 3 dosis de la serie primaria) ( $p \leq 0,002$ ) como objetivo primario del estudio COMPAS durante un seguimiento de 38 meses desde el inicio del estudio.

La eficacia de la vacuna contra NAC probablemente bacteriana en este estudio se presenta en la Tabla 2.

La NAC probablemente bacteriana se define como casos de NAC confirmada radiológicamente ya sea con consolidación alveolar/derrame pleural en la radiografía de tórax o con infiltrados no alveolares pero con proteína C reactiva (PCR)  $\geq 40$  mg/l.

Tabla 2. Número y porcentaje de sujetos con NAC probablemente bacteriana<sup>(\*)</sup> luego de 3 dosis de **SYNFLORIX**<sup>®</sup> o de la vacuna control y la eficacia vacunal (cohorte ATP para eficacia).



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

N número de sujetos por grupo.

n número de sujetos que reportaron un primer episodio de NAC probablemente bacteriana a partir de las 2 semanas posteriores a la administración de la tercera dosis.

% porcentaje de sujetos que reportaron un primer episodio de NAC probablemente bacteriana a partir de las 2 semanas posteriores a la administración de la tercera dosis.

IC Intervalo de Confianza

(\*) Análisis final del objetivo primario - periodo de observación de 38 meses.

En un análisis interino (durante un periodo de observación de 38 meses desde el inicio del estudio), la eficacia de la vacuna frente a NAC con consolidación alveolar o derrame pleural fue de 25,7% (IC 95%: 8,4; 39,6) y frente a NAC sospechada clínicamente y remitida a radiología fue de 6,7% (IC 95%: 0,7; 12,3).

Durante un periodo prolongado de observación de 48 meses desde el inicio del estudio, la eficacia de la vacuna frente a NAC probablemente bacteriana fue de 18,2% (IC 95%: 4,1; 30,3), frente a NAC con consolidación alveolar o derrame pleural fue de 22,4% (IC 95%: 5,7; 36,1) y frente a NAC sospechada clínicamente y remitida a radiología fue de 7,3% (IC 95%: 1,6; 12,6).

### 2.3 Eficacia frente a Otitis Media Aguda (OMA)

Se llevaron a cabo dos estudios de eficacia, COMPAS y POET (*Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial*), con vacunas conjugadas neumocócicas conteniendo proteína D: SYNFLORIX® y una vacuna conjugada 11-valente en investigación (que adicionalmente contenía serotipo 3), respectivamente.

En el estudio COMPAS, se incluyeron 7214 sujetos (cohorte total vacunada - CTV) en el análisis de eficacia frente a OMA, de los cuales 5989 sujetos se encontraron en la cohorte ATP (Tabla 3).

Tabla 3: Eficacia de la vacuna frente a OMA<sup>(1)</sup> en el estudio COMPAS

Tipo o causa de OMA	Eficacia de la vacuna (95% IC)
	ATP <sup>(2)</sup>
OMA clínica, independientemente de la etiología	16,1% (-1,1; 30,4) <sup>(3)</sup>
Cualquier serotipo neumocócico	56,1% (13,4; 77,8)
10 serotipos de la vacuna neumocócica	67,1% (17,0; 86,9)
Serotipos neumocócicos de reactividad cruzada	25,7% (-232,2; 83,4)
Serotipos neumocócicos no vacunales/ que no presentan reactividad cruzada	25,7% (-231,9; 83,4)
Hi (incluyendo NTHi)	15,0% (-83,8; 60,7)
NTHi solamente	15,0% (-83,8; 60,7)

N. Número de sujetos.

IC Intervalo de confianza.

(1) Primer episodio.

(2) Periodo de seguimiento por un máximo de 40 meses desde 2 semanas luego de la tercer dosis primaria.

- (3) No significativo estadísticamente por criterio predefinido ( $p$  "de una cola" = 0,032). Sin embargo, en la CTV, la eficacia de la vacuna frente a episodios de OMA clínica fue del 19% (95% IC: 4,4; 31,4).

En otro estudio a gran escala, aleatorizado, doble ciego (POET) realizado en la República Checa y Eslovaquia, 4907 lactantes (cohorte ATP) recibieron ya sea la vacuna bajo investigación 11-valente (11Pn-PD) que contiene los 10 serotipos de **SYNFLORIX**® junto con el serotipo 3 para el cual la eficacia no ha sido demostrada, o la vacuna control, de acuerdo a un esquema de vacunación a los 3; 4; 5 y 12-15 meses (Tabla 4).

Tabla 4: Eficacia de la vacuna frente a OMA<sup>(1)</sup> en POET:

Tipo o causa de OMA	Eficacia de la vacuna Vacuna 11Pn-PD (95% IC)
	(ATP) <sup>(2)</sup>
OMA clínica, independientemente de la etiología	33,6 % (20,8; 44,3)
Cualquier serotipo neumocócico	51,5% (36,8; 62,9)
Cualquier serotipo neumocócico cubierto por la vacuna 11Pn-PD	57,6% (41,4; 69,3)
10 serotipos de la vacuna neumocócica	67,9% (53,0; 78,1)
Serotipos neumocócicos que presentan reactividad cruzada	65,5% (22,4; 84,7)
Serotipos neumocócicos no vacunales/ que no presentan reactividad cruzada	8,5% (-64,2; 49,0)
H <sub>i</sub> (incluyendo NTH <sub>i</sub> )	35,6% (3,8; 57,0)
NTH <sub>i</sub> solamente	35,3% (1,8; 57,4)

IC Intervalo de confianza.

(4) Todos los episodios.

(5) Periodo de seguimiento por un máximo de 24 meses desde 2 semanas luego de la tercer dosis primaria.

No se observaron incrementos en la incidencia de OMA debida a serotipos neumocócicos no vacunales/ que no presentan reactividad cruzada u otros patógenos bacterianos, ni en el estudio COMPAS (basado en los pocos casos reportados) ni en el estudio POET. La incidencia de OMA recurrente ( $\geq 3$  episodios en 6 meses o  $\geq 4$  en 12 meses) en el estudio POET, se redujo un 56% (95% IC: -1,9; 80,7) y la inserción de tubos de ventilación un 60,3% (95% IC: -6,7; 87,5). En base a la inmunogenicidad puente de la respuesta funcional de la vacuna de **SYNFLORIX**® con la formulación empleada en el estudio POET, se espera que **SYNFLORIX**® proporcione una eficacia protectora similar frente a OMA.

#### 2.4 Impacto en la portación nasofaríngea

El efecto de **SYNFLORIX**® en la portación nasofaríngea se estudió en dos estudios aleatorizados, doble ciego, empleando un control inactivo: en el estudio anidado de FinIP en Finlandia (5092 sujetos) y en COMPAS (1921 sujetos).

En ambos estudios, **SYNFLORIX**® redujo significativamente la portación por cepas vacunales (combinado y 6B, 19F y 23F individualmente) con una tendencia al incremento luego de la vacunación de refuerzo en serotipos no vacunales y en serotipos que no presentan reactividad cruzada, resultando en una disminución neta en el total de portación neumocócica. En el

estudio anidado, se observó una reducción significativa para el serotipo vacunal 14 y para el serotipo de reactividad cruzada 19A.

### 3. Datos de inmunogenicidad

#### 3.1 No inferioridad inmunológica comparada con la vacuna PCV 7-valente

Como recomienda la OMS (Organización Mundial de la Salud), la evaluación de la eficacia potencial contra ENI se basó en la comparación de la respuesta inmune a los siete serotipos compartidos entre **SYNFLORIX**<sup>®</sup> y otra vacuna conjugada neumocócica para la cual se evaluó previamente la eficacia protectora (por ejemplo, vacuna PCV 7-valente). También se midió la respuesta inmune a los tres serotipos extras en **SYNFLORIX**<sup>®</sup>.

En un estudio comparativo cabeza a cabeza con la vacuna PCV 7-valente, se demostró la no-inferioridad de la respuesta inmune a **SYNFLORIX**<sup>®</sup> medidas por ELISA para todos los serotipos, excepto para 6B y 23F (límite superior del IC 96,5% de la diferencia entre grupos > 10%). Para los serotipos 6B y 23F, respectivamente, 65,9% y 81,4% de los lactantes vacunados a los 2; 3 y 4 meses alcanzaron el umbral del anticuerpo (por ejemplo, 0,20 µg/ml) un mes luego de la tercera dosis de **SYNFLORIX**<sup>®</sup> versus 79,0% y 94,1% respectivamente; luego de tres dosis de la vacuna PCV 7-valente. La relevancia clínica de estas diferencias no es clara dado que se observó que **SYNFLORIX**<sup>®</sup> fue efectiva frente a ENI causada por serotipo 6B (ver Tabla 1) en un estudio clínico aleatorizado, doble ciego.

El porcentaje de vacunados que alcanzaron el umbral para los tres serotipos adicionales en **SYNFLORIX**<sup>®</sup> (1; 5 y 7F) fue 97,3%, 99,0% y 99,5% respectivamente y fue al menos tan bueno como la respuesta del agregado de la vacuna PCV 7-valente frente a los 7 serotipos frecuentes (95,8 %).

Las medias geométricas de las concentraciones de anticuerpos post vacunación primaria (CGMs, por sus siglas en inglés) obtenidas por **SYNFLORIX**<sup>®</sup> frente a los siete serotipos en común fue menor que aquellas obtenidas por la vacuna PCV 7-valente. Las CGMs previas al refuerzo (8 a 12 meses luego de la última dosis de vacunación primaria) fueron generalmente similares para las dos vacunas. Luego de la dosis del refuerzo las CGMs obtenidas por **SYNFLORIX**<sup>®</sup> fueron menores para la mayoría de los serotipos en común con la vacuna PCV 7-valente.

En el mismo estudio, **SYNFLORIX**<sup>®</sup> demostró obtener anticuerpos funcionales para todos los serotipos vacunales. Para cada uno de los serotipos en común, 87,7% a 100% de los vacunados con **SYNFLORIX**<sup>®</sup> y 92,1% a 100% de los vacunados con PCV 7-valente alcanzaron un título OPA (ensayo de opsonofagocitosis)  $\geq 8$  un mes después de la tercer dosis.

La diferencia entre ambas vacunas en términos de porcentaje de sujetos con títulos de OPA  $\geq 8$  fue < 5% para todos los serotipos en común, incluyendo 6B y 23F. Luego de la vacunación primaria y de refuerzo, la media geométrica de los títulos (GMTs) de anticuerpos OPA inducidos por **SYNFLORIX**<sup>®</sup> fueron inferiores que aquellos obtenidos por la vacuna PCV 7-valente para los siete serotipos compartidos, excepto el serotipo 19F.

Para los serotipos 1, 5 y 7F, los porcentajes de los vacunados con **SYNFLORIX**<sup>®</sup> que alcanzaron un título de OPA  $\geq 8$  fueron 65,7%, 90,9% y 99,6% respectivamente luego del esquema de vacunación primaria y 91,0%, 96,3% y 100% luego de la dosis de refuerzo. La respuesta OPA para los serotipos 1 y 5 fue inferior en magnitud que la respuesta para cada uno de los otros serotipos. Se desconocen las implicancias de estos hallazgos para la eficacia protectora. La respuesta al serotipo 7F estuvo en el mismo rango que para los siete serotipos en común entre las dos vacunas.

La administración de una cuarta dosis (dosis de refuerzo) en el segundo año de vida provocó una respuesta anamnésica de anticuerpos medidos por ELISA y OPA para los 10 serotipos

incluidos en la vacuna que demuestra la inducción de la memoria inmunológica después de una serie primaria de tres dosis.

También se ha demostrado que **SYNFLORIX**<sup>®</sup> induce una respuesta inmune a los serotipos vacunales 6A y 19A. Para estos serotipos vacunales, se observaron respectivamente incrementos de 5,5 y 6,1 veces las concentraciones medias geométricas, un mes después de la dosis de refuerzo en comparación con las concentraciones previas a la dosis de refuerzo.

En un estudio clínico en el cual se vacunaron lactantes a las 6, 10 y 14 semanas, el porcentaje de vacunados con **SYNFLORIX**<sup>®</sup> con concentraciones de anticuerpos  $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$  y con un título de OPA  $\geq 8$  estuvo en el mismo rango que el porcentaje de vacunados con vacuna PCV 7-valente para los siete serotipos en común. Las diferencias observadas en los porcentajes de sujetos con títulos de OPA  $\geq 8$  fue menor al 5% para todos los serotipos excepto el 19F (el porcentaje fue mayor en el grupo de **SYNFLORIX**<sup>®</sup>).

### 3.2 Esquema primario de 3 dosis

En estudios clínicos llevados a cabo en varios países europeos, en Chile y en Filipinas, aproximadamente 3000 sujetos recibieron **SYNFLORIX**<sup>®</sup> como esquema de vacunación primaria de acuerdo a los diferentes esquemas de vacunación, ya sea 6-10-14 semanas, 2-3-4, 3-4-5 ó 2-4-6 meses de edad.

En 6 estudios clínicos aproximadamente 1900 sujetos recibieron una cuarta dosis (dosis de refuerzo) de **SYNFLORIX**<sup>®</sup> en el segundo año de vida.

Un desafío con polisacárido puro a los 12 meses de edad provocó una respuesta de anticuerpos anamnésica para los 10 serotipos de neumococo incluidos en la vacuna, lo cual se considera indicativo para la inducción de memoria inmunológica después de la vacunación primaria con **SYNFLORIX**<sup>®</sup>.

#### *Lactantes prematuros*

Se evaluó la inmunogenicidad de **SYNFLORIX**<sup>®</sup> en lactantes prematuros extremos (período gestacional entre 27 y 30 semanas) (N=42), lactantes prematuros (período gestacional entre 31 y 36 semanas) (N=82) y recién nacidos a término (período gestacional  $> 36$  semanas) (N=132) tras un esquema de vacunación primaria de tres dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad.

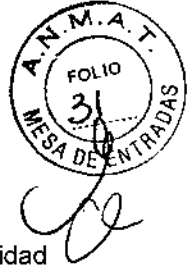
Se evaluó la inmunogenicidad tras una cuarta dosis (dosis de refuerzo) administrada entre los 15 y 18 meses de edad en 44 lactantes prematuros extremos, 69 lactantes prematuros y 127 recién nacidos a término.

Independientemente de la madurez, un mes después de la vacunación primaria, al menos el 92,7% de los sujetos alcanzó concentraciones de anticuerpos  $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$  (ELISA) y al menos el 81,7% alcanzó títulos OPA  $\geq 8$  para todos los serotipos vacunales, excepto para el serotipo 1 (al menos el 58,8% de los sujetos alcanzó títulos OPA  $\geq 8$ ). Se observaron CGMs de anticuerpos y GMTs de OPA similares en todos los lactantes, excepto CGMs de anticuerpos inferiores para los serotipos 4, 5 y 9V en lactantes prematuros extremos y para el serotipo 9V en lactantes prematuros y una GMT de OPA inferior para el serotipo 5 en lactantes prematuros extremos.

Un mes después de la administración de la dosis de refuerzo se observaron aumentos de las CGMs de anticuerpos ELISA y de las GMTs de OPA para todos los serotipos, lo que indica la existencia de memoria inmunológica. Se observaron CGMs de anticuerpos y GMTs de OPA similares en todos los lactantes, excepto una GMT de OPA inferior para el serotipo 5 en lactantes prematuros extremos. Globalmente, al menos el 97,6% de los sujetos alcanzaron concentraciones de anticuerpos  $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$  (ELISA) y al menos el 91,9% alcanzaron títulos OPA  $\geq 8$  para todos los serotipos vacunales.

La respuesta inmune a proteína D luego de la vacunación primaria y de refuerzo fue similar para los lactantes prematuros extremos, lactantes prematuros y recién nacidos a término.

5189



### 3.2 Esquema primario de 2 dosis

Adicionalmente al esquema de vacunación primaria de 3 dosis, se evaluó la inmunogenicidad de **SYNFLORIX**<sup>®</sup> tras la administración de un esquema de vacunación de 2 dosis en sujetos menores de 6 meses de edad en dos estudios clínicos.

En el primer estudio, se comparó la inmunogenicidad de **SYNFLORIX**<sup>®</sup> dos meses después de la administración de la segunda dosis con la de la vacuna PCV 7-valente y el porcentaje de sujetos con concentración de anticuerpos  $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$  (ELISA) se mantuvo dentro del mismo rango para cada uno de los serotipos comunes a ambas vacunas, con la excepción de los serotipos 6B (64,1% en el caso de **SYNFLORIX**<sup>®</sup> y 30,7% en el caso de la vacuna PCV 7-valente) y 18C (87,1% en el caso de **SYNFLORIX**<sup>®</sup> y 97,6% en el caso de la vacuna PCV 7-valente). Las CGMs de anticuerpos fueron similares en ambos grupos, a excepción de los serotipos 6B (0,34  $\mu\text{g/ml}$  en el caso de **SYNFLORIX**<sup>®</sup> y 0,16  $\mu\text{g/ml}$  para la vacuna PCV 7-valente) y 4, 9V y 18C (1,23  $\mu\text{g/ml}$ , 0,92  $\mu\text{g/ml}$ , 1,21  $\mu\text{g/ml}$  respectivamente en el caso de **SYNFLORIX**<sup>®</sup> y 2,02  $\mu\text{g/ml}$ , 2,24  $\mu\text{g/ml}$ , 1,79  $\mu\text{g/ml}$  respectivamente para la vacuna PCV 7-valente).

Asimismo, el porcentaje de sujetos que alcanzó títulos OPA  $\geq 8$  y las GMT de OPA dos meses después de la dosis 2 se mantuvieron dentro del mismo rango para cada uno de los serotipos comunes a ambas vacunas, a excepción del 6B y el 19F, para los cuales las respuestas fueron superiores en el grupo vacunado con **SYNFLORIX**<sup>®</sup> (OPA GMTs de 94,2 para **SYNFLORIX**<sup>®</sup> versus 22,8 para la vacuna PCV 7-valente para serotipo 6B; 65,8 para **SYNFLORIX**<sup>®</sup> versus 19,3 para la vacuna PCV 7-valente para el serotipo 19F).

En el segundo estudio, se comparó la inmunogenicidad de **SYNFLORIX**<sup>®</sup> después de administrar dos o tres dosis de la vacuna. Aunque no hubo una diferencia significativa entre los dos grupos en los porcentajes de sujetos con concentración de anticuerpos  $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$  (ELISA), se observó un menor porcentaje de sujetos con títulos OPA  $\geq 8$  en vacunación primaria con dos dosis, en comparación con los sujetos que recibieron 3 dosis como vacunación primaria, para los serotipos 6B, 18C y 23F (74,4%, 82,8%, 86,3% respectivamente para la pauta de dos dosis y 88,9%, 96,2%, 97,7% respectivamente para la pauta de tres dosis). En ambos esquemas, se observó una respuesta a la dosis de refuerzo indicativa de sensibilización inmunológica para cada serotipo. Tras la dosis de refuerzo, el porcentaje de sujetos con títulos OPA  $\geq 8$  fue más bajo en el esquema 2+1 para el serotipo 5 (87,2% para el esquema 2+1 y 97,5% para el esquema 3+1). Mientras se desconoce la relevancia clínica de estas observaciones, la persistencia de la respuesta inmune se evaluó en un seguimiento de este segundo estudio.

En el seguimiento de este segundo estudio, se demostró la persistencia de los anticuerpos a los 36-46 meses de edad en sujetos sensibilizados con 2 dosis con al menos 83,7% de los sujetos permaneciendo seropositivos para los serotipos vacunales (por ejemplo, anticuerpo detectable  $\geq 0,05 \mu\text{g/ml}$ ) de los cuales los serotipos 5, 7F, 9V, 14, 18C y 19F tuvieron al menos el 96,0% de sujetos seropositivos. Una dosis única de **SYNFLORIX**<sup>®</sup> administrada durante el cuarto año de vida, como una dosis desafío, suscitó un mayor CGMs de anticuerpos ELISA 7-10 días luego de la vacunación en sujetos sensibilizados con 2 dosis (rango desde 4,00 a 20,28  $\mu\text{g/ml}$ ) y en sujetos sensibilizados con 3 dosis (rango desde 4,72 a 30,55  $\mu\text{g/ml}$ ) en comparación con sujetos no sensibilizados (rango desde 0,10 a 2,37  $\mu\text{g/ml}$ ).

Esto fue indicativo de una respuesta inmune anamnésica en sujetos sensibilizados para todos los serotipos vacunales. Los aumentos de CGMs de anticuerpos ELISA y de las GMTs de OPA antes y después de la vacunación, en sujetos sensibilizados con 2 dosis fue similar a aquellos sensibilizados con 3 dosis.

Para los serotipos 6A y 19A relacionados con la vacuna, se demostró la inducción de la memoria inmunológica. Para el serotipo 6A, se observó un incremento de 4 veces del CGMs de anticuerpos ELISA para sujetos sensibilizados con 2 y 3 dosis y un incremento de 25 veces y 15 veces para las GMTs de OPA en sujetos sensibilizados con 2 dosis y 3 dosis,

respectivamente. En sujetos no sensibilizados, hubo un incremento de 1,4 veces del CGMs de anticuerpos y un incremento de 11 veces en las GMTs de OPA. Para el serotipo 19A, se observó un incremento de 11 veces y 14 veces en CGMs de anticuerpos ELISA en sujetos sensibilizados con 2 dosis y 3 dosis, respectivamente, mientras que para las GMTs de OPA, se observó un incremento de 99 veces y de 217 veces en sujetos sensibilizados con 2 dosis y 3 dosis, respectivamente. En sujetos no sensibilizados, hubo un incremento de 2,5 veces en CGMs de anticuerpos y un incremento de 39 veces para las GMTs de OPA.

Un esquema primario de 3 dosis demostró tener una respuesta de anticuerpos superior frente a proteína D en comparación con un esquema de 2 dosis. Las respuestas inmunes anamnésicas a la proteína D se demostraron con ambos esquemas. Sin embargo, se desconoce la relevancia clínica de estas observaciones.

Se desconocen las consecuencias clínicas de la inferioridad de las respuestas inmunes posteriores a la vacunación primaria y de refuerzo, al administrar la pauta de vacunación primaria de dos dosis.

#### Actualización (Catch-up)

En dos estudios clínicos se evaluaron las respuestas inmunes en niños mayores no vacunados previamente.

El primer estudio evaluó la vacunación en niños de 7-11 meses de edad, 12-23 meses de edad y 2 a 5 años de edad.

En el grupo de 7-11 meses de edad, los niños recibieron 2 dosis primarias seguidas de una dosis de refuerzo en el segundo año de vida. Las respuestas inmunes luego de la dosis de refuerzo con **SYNFLORIX®** en este grupo etario fueron generalmente similares a las observadas luego de una dosis de refuerzo en lactantes que habían sido vacunados con 3 dosis antes de los 6 meses de edad. La respuesta inmune provocada luego de dos dosis de **SYNFLORIX®** en niños de 12-23 meses de edad fue comparable a la respuesta provocada luego de tres dosis en lactantes, excepto para los serotipos 18C y 19F para los cuales las respuestas fueron superiores en los niños de 12-23 meses de edad. No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo luego de dos dosis en niños de 12-23 meses de edad.

En el grupo de 2 a 5 años de edad, en el que los niños recibieron 1 dosis de **SYNFLORIX®**, las CGMs de anticuerpos por ELISA para 6 de los 10 serotipos vacunales fueron similares a las alcanzadas luego de un esquema de vacunación de 3 dosis en lactantes mientras que fueron inferiores para 4 de los 10 serotipos vacunales (serotipos 1, 5, 14 y 23F) y para anti-proteína D. Los GMTs por OPA luego de una dosis única fueron similares o mayores a una serie primaria de 3 dosis en lactantes, excepto para el serotipo 5.

El segundo estudio clínico demostró que la administración de 2 dosis con un intervalo de 2 meses comenzando a los 36-46 meses de edad producía CGMs de anticuerpos por ELISA y GMTs por OPA mayores a los observados un mes después de la vacunación primaria de 3 dosis para cada serotipo vacunal y una respuesta inmune similar para la proteína D.

#### **Propiedades farmacocinéticas:**

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

#### **Datos preclínicos:**

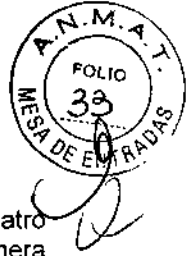
##### **Toxicología y/o farmacología animal**

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

#### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:**

##### **Posología:**

Lactantes a partir de 6 semanas hasta 6 meses de edad:



*Esquema primario de tres dosis:*

El esquema de inmunización recomendado para asegurar una protección óptima consiste en cuatro dosis, cada una de 0,5 ml. El esquema primario para lactantes consiste en tres dosis con una primera dosis administrada usualmente a los 2 meses de edad y con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. La primera dosis puede ser administrada a partir de las 6 semanas de edad. Se recomienda una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis del esquema primario (Ver **Propiedades farmacodinámicas**).

*Esquema primario de dos dosis:*

Cuando **SYNFLORIX**<sup>®</sup> es administrada como parte de un programa rutinario de inmunización a lactantes, se puede administrar alternativamente un esquema consistente en tres dosis, cada una de 0,5 ml. La primera dosis puede ser administrada desde los 2 meses de edad, con una segunda dosis 2 meses después. Se recomienda una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis del esquema primario (Ver **Propiedades farmacodinámicas**).

*Lactantes prematuros nacidos después de al menos 27 semanas de gestación*

El esquema de inmunización recomendado consiste en cuatro dosis, cada una de 0,5 ml. El esquema de vacunación primario en lactantes consiste en tres dosis, con la primera dosis administrada a los dos meses de edad con un intervalo de al menos un mes entre las dosis. Se recomienda una dosis de refuerzo al menos seis meses después de la última dosis de vacunación primaria (Ver **Propiedades farmacodinámicas**).

*Lactantes y niños mayores no vacunados previamente:*

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

Deberán observarse las recomendaciones oficiales al inmunizar con **SYNFLORIX**<sup>®</sup>.

Se recomienda que los sujetos que reciban una primera dosis de **SYNFLORIX**<sup>®</sup> terminen el esquema de vacunación completo con **SYNFLORIX**<sup>®</sup>.

**Modo de administración** La vacuna deberá administrarse por inyección intramuscular, preferentemente en la cara anterolateral del muslo en los lactantes o el músculo deltoides en la parte superior del brazo en los niños.

**CONTRAINDICACIONES:**

**SYNFLORIX**<sup>®</sup> no deberá administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la vacuna (Ver **FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**).

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:**

Es una buena práctica clínica revisar los antecedentes médicos (en especial los relacionados con vacunaciones previas y posible ocurrencia de eventos indeseables) y realizar un examen clínico antes de la vacunación.

Como con todas las vacunas inyectables, siempre se debe disponer de tratamiento médico y supervisión apropiada para los raros casos de eventos anafilácticos posteriores a la administración de la vacuna.

Como sucede con otras vacunas, la administración de **SYNFLORIX**<sup>®</sup> deberá posponerse en sujetos que padezcan enfermedad febril aguda severa. No obstante, la presencia de una infección menor, como un resfrío, no debería ser motivo para retrasar la vacunación.

6 1 8 9



**Bajo ninguna circunstancia SYNFLORIX® debe administrarse por vía intravascular o intradérmica.**

No se dispone de datos sobre la administración subcutánea de SYNFLORIX®.

Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir síncope (desvanecimiento) como una reacción psicógena a la inyección de la aguja. Es importante que se disponga de procedimientos para evitar daños causados por el desmayo.

Como con otras vacunas que se administran por vía intramuscular, SYNFLORIX® debe administrarse con precaución en personas con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, ya que podría producirse sangrado tras la administración intramuscular en estos sujetos.

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

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

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

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

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

- para menores de 2 años de edad deberá administrarse el esquema de vacunación de SYNFLORIX® apropiado para la edad (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**)
- para  $\geq 2$  años de edad deberá administrarse una vacuna de polisacárido neumocócico 23-valente.

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

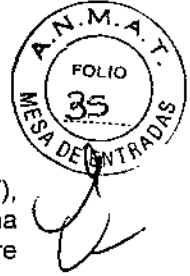
Deberá considerarse el riesgo potencial de apnea y la necesidad de que se efectúe un monitoreo de la respiración durante 48-72 hs. cuando se administre el esquema de inmunización primario a lactantes muy prematuros (nacidos  $\leq 28$  semanas de gestación) y especialmente para los que tengan una historia previa de inmadurez respiratoria. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, la vacunación no se deberá omitir o retrasar.

#### **Interacciones:**

##### *Uso con otras vacunas*

**SYNFLORIX®** puede administrarse concomitantemente con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o combinadas [incluyendo DTPa-HB-IPV/Hib y DTPw-HB/Hib]: vacuna antidiftérica-antitetánica-antipertusis acelular (DTPa), vacuna antihepatitis B (HBV), vacuna antipoliomielítica inactivada (IPV), vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacuna antidiftérica-antitetánica-antipertusis de célula entera (DTPw), vacuna contra sarampión-rubéola-paperas (SRP), vacuna





contra la varicela, vacuna conjugada antimeningocócica serogrupo C (conjugados CRM<sub>197</sub> y TT), vacuna conjugada antimeningocócica serogrupos A, C, W-135 e Y (conjugado TT), vacuna antipoliomielítica oral (OPV) y vacuna contra rotavirus. Las diferentes vacunas inyectables siempre deberán administrarse en sitios de inyección distintos.

Los estudios clínicos demostraron que la respuesta inmune y los perfiles de seguridad de las vacunas coadministradas no se vieron afectados, a excepción de la respuesta frente al poliovirus tipo 2 inactivado, para el cual se observaron resultados inconsistentes en todos los estudios (oscilando la seroprotección entre 78% y 100%). Además, cuando la vacuna conjugada frente a meningococo de los serogrupos A, C, W-135 e Y (conjugado con TT) se coadministró con una dosis de refuerzo de **SYNFLORIX**<sup>®</sup> durante el segundo año de vida a niños con vacunación primaria con 3 dosis de **SYNFLORIX**<sup>®</sup>, se observó una concentración geométrica media de anticuerpos (CGM) y una media geométrica de título de anticuerpos con el ensayo de opsonofagocitosis (GMT de OPA) más bajos para un serotipo neumocócico (18 C). La coadministración no tuvo impacto en los otros nueve serotipos neumocócicos. Se observó un aumento en la respuesta de anticuerpos al conjugado Hib-TT, y a los antígenos diftérico y tetánico. Se desconoce la relevancia clínica de las observaciones anteriores.

*Uso con medicamentos inmunosupresores sistémicos*

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

**Embarazo y Lactancia:**

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

**Efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:**

No es relevante.

**REACCIONES ADVERSAS:**

La evaluación de la seguridad se basó en estudios clínicos que implicaron la administración de aproximadamente 64.000 dosis de **SYNFLORIX**<sup>®</sup> a aproximadamente 22.500 niños sanos y 137 lactantes prematuros como vacunación primaria. Además, aproximadamente 19.500 niños sanos y 116 lactantes prematuros recibieron una dosis de refuerzo de **SYNFLORIX**<sup>®</sup> en el segundo año de vida. También se evaluó la seguridad en aproximadamente 400 niños de 2 a 5 años de edad. En todos los ensayos, **SYNFLORIX**<sup>®</sup> fue administrado concomitantemente con las vacunas recomendadas en la niñez.

No se observó ningún aumento de la incidencia o severidad de las reacciones adversas con las dosis subsiguientes del esquema de vacunación primario.

La reactividad para **SYNFLORIX**<sup>®</sup> fue mayor en los niños que recibieron concomitantemente vacunas contra pertusis de célula entera.

Las reacciones adversas más comunes que se observaron después de la vacunación primaria fueron enrojecimiento en el sitio de inyección e irritabilidad que ocurrieron en un 41% y de un 55% de todas las dosis respectivamente. Después de la vacunación de refuerzo, las reacciones adversas más comunes fueron dolor en el sitio de inyección e irritabilidad, estas reacciones adversas ocurrieron en un 51% y un 53% respectivamente. La mayoría de estas reacciones fueron de severidad leve a moderada y fueron de duración limitada.

Las reacciones adversas reportadas (para todos los grupos etarios) se clasificaron por frecuencia:

Las frecuencias se reportan como:

Muy comunes: (≥1/10).



Comunes: ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).  
 Poco comunes: ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ).  
 Raras: ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ).  
 Muy raras:  $< 1/10.000$ .

#### Datos de estudios clínicos

##### *Trastornos del sistema inmune:*

Raras: Reacciones alérgicas (dermatitis alérgica, dermatitis atópica, eczema).  
 Muy raras: Angioedema.

##### *Trastornos metabólicos y nutricionales:*

Muy comunes: Pérdida del apetito.

##### *Trastornos psiquiátricos:*

Muy comunes: Irritabilidad.  
 Poco comunes: Llanto anormal.

##### *Trastornos del sistema nervioso:*

Muy comunes: Somnolencia.  
 Raras: Convulsiones (incluyendo convulsiones febriles).

##### *Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:*

Poco comunes: Apnea (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** para apnea en lactantes muy prematuros extremos ( $\leq 28$  semanas de gestación)).

##### *Trastornos gastrointestinales:*

Poco comunes: Diarrea, vómitos.

##### *Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:*

Poco comunes: Rash.  
 Raras: Urticaria.

##### *Trastornos generales y en el sitio de administración:*

Muy comunes: Dolor, enrojecimiento, inflamación en el sitio de inyección, fiebre  $\geq 38^\circ\text{C}$  rectal ( $< 2$  años de edad).  
 Comunes: Induración en el sitio de inyección, fiebre  $> 39^\circ\text{C}$  rectal ( $< 2$  años de edad), fiebre  $\geq 38^\circ\text{C}$  rectal (2 a 5 años de edad).  
 Poco comunes: Hematoma, hemorragia y nódulo en el sitio de inyección.

Las siguientes reacciones adversas se reportaron adicionalmente luego de la vacunación de refuerzo del esquema primario y/o vacunación de catch-up:

##### *Trastornos del sistema nervioso:*

Poco comunes: Cefalea (entre 2 a 5 años de edad).

##### *Trastornos gastrointestinales:*

Poco comunes: Náuseas (entre 2 a 5 años de edad).

##### *Trastornos generales y en el sitio de administración:*

Comunes: Fiebre  $\geq 38^\circ\text{C}$  rectal (entre 2 a 5 años de edad).  
 Poco comunes: Reacciones en el lugar de la inyección, tal como prurito, fiebre  $> 40^\circ\text{C}$  rectal (en niños menores de 2 años), fiebre  $> 39^\circ\text{C}$  rectal (entre 2 y 5 años de edad), hinchazón difusa del miembro inyectado, extendiéndose a veces a la articulación adyacente.

Luego de la vacunación de refuerzo, es más probable que niños > 12 meses de edad experimenten reacciones en el sitio de administración en comparación con las tasas observadas en lactantes durante la vacunación primaria con **SYNFLORIX®**.

Luego de la vacunación de actualización (catch-)up en niños de 12 a 23 meses de edad, se reportó urticaria más frecuentemente (poco común) en comparación con las tasas observadas en infantes durante la vacunación primaria y de refuerzo.

#### Datos poscomercialización

*Trastornos del sistema inmune:*  
Muy raros: Anafilaxis.

*Trastornos del sistema nervioso:*  
Raras: Episodio hipotónico-hiporrespuesta.

#### Incompatibilidades:

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

#### SOBREDOSIS:

Los datos disponibles son insuficientes.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777 - Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

#### PRESENTACIÓN:

**SYNFLORIX®** se presenta en:

Envases conteniendo 1 y 10 jeringas prellenadas monodosis (0,5 ml) con o sin aguja.

Envases conteniendo 1, 10 y 100 frascos ampolla monodosis (0,5 ml).

Envases conteniendo 100 frascos ampolla por dos dosis (1 ml).

#### CONSERVACIÓN:

Conservar en heladera (2°C – 8°C). No congelar.

Conservar en el envase original protegido de la luz.

#### Instrucciones para uso y manejo:

Durante el almacenamiento de la jeringa/frasco ampolla puede observarse un depósito blanco, fino, con un sobrenadante transparente incoloro. Esto no constituye un signo de deterioro.

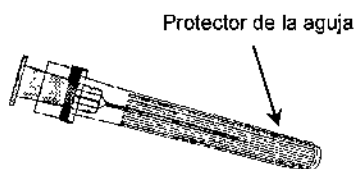
El contenido de la jeringa/frasco ampolla debe inspeccionarse visualmente antes y después de agitarlo para observar la presencia de partículas extrañas y/o de un aspecto físico anormal antes de la administración.

Si se observaran estas características la vacuna debe descartarse.

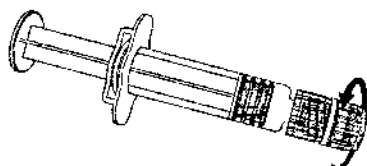
La vacuna debe agitarse exhaustivamente antes de utilizarla.

#### Instrucciones para la administración de la vacuna presentada en jeringa prellenada

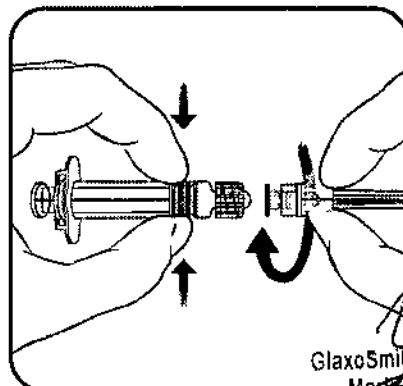
Aguja



Jeringa



14



GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
María Victoria Larraque  
Co-Directora Técnica  
M.P. 15571



1. Sostener el cilindro de la jeringa con una mano (evitar sostener el émbolo de la jeringa), desenrosque el protector de la jeringa mediante un giro en sentido antihorario.
2. Para acoplar la aguja a la jeringa, girar la aguja en sentido horario dentro de la jeringa hasta sentir que se trabe. (Ver figura).
3. Quitar el protector de la aguja, el cual en ocasiones puede ser un poco duro.
4. Administrar la vacuna.

Todo producto de desecho no utilizable debe descartarse de acuerdo con los requerimientos locales.

#### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Elaborado por: GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Bélgica.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Eduardo D. Camino – Farmacéutico.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 55.150.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A LA DIRECCIÓN MÉDICA DE  
GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

GDS010 Fecha de la última actualización: .../.../.... Disp. N° ....