



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

DISPOSICIÓN Nº **6190**

BUENOS AIRES, **04 AGO 2015**

VISTO el Expediente Nº 1-47-0000-003824-15-8 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 nuevos prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada SYNFLORIX/ VACUNA ADSORBIDA CONJUGADA DE POLISACÁRIDO NEUMOCÓCICO Y PROTEÍNA D DE *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* NO TIPIFICABLE, Forma farmacéutica: SUSPENSIÓN INYECTABLE, autorizada por Certificado Nº 55.150.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, decreto 150/92 y la Disposición Nº 5904/96 y 2349/97.

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

Que a fojas 631 y 632 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de la evaluación favorable de la Dirección

LV

Rg. MCR
MV



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

DISPOSICIÓN N° 6190

de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1886/14.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º- Autorícense los nuevos prospectos e información para el paciente presentados para especialidad medicinal denominada SYNFLORIX/ VACUNA ADSORBIDA CONJUGADA DE POLISACÁRIDO NEUMOCÓCICO Y PROTEÍNA D DE *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* NO TIPIFICABLE, Forma farmacéutica: SUSPENSIÓN INYECTABLE, autorizada por Certificado N° 55.150, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., cuyos textos de proyectos de prospectos constan a fojas 20 a 33, 38 a 51 y 56 a 69; desglosándose las fojas 20 a 33 y de información para el paciente constan a fojas 34 a 37, 52 a 55 y 70 a 73; desglosándose las fojas 34 a 37.

ARTÍCULO 2º- Sustitúyase en el Anexo II de las Disposición autorizante N° 4131/09 los prospectos e información para el paciente autorizados por las fojas aprobadas en el artículo 1º.

LV

NCR

PP

MV



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

DISPOSICIÓN N° 6190

ARTÍCULO 3°- 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 el Certificado N° 55.150 en los términos de la Disposición 6077/97.

ARTÍCULO 4°- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-0000-003824-15-8

DISPOSICIÓN N° 6190

ROR

DR. LEONARDO VERNA
SUBADMINISTRADOR NACIONAL
DECRETO N° 1968/2018
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), autorizo mediante Disposición N° **6190** a los efectos de su anexo en el certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.150 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el Registro de Especialidades medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial/ Genérico/s: SYNFLORIX/ VACUNA ADSORBIDA CONJUGADA DE POLISACÁRIDO NEUMOCÓCICO Y PROTEÍNA D DE *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* NO TIPIFICABLE.

Forma farmacéutica: SUSPENSIÓN INYECTABLE.

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

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-008600-08-8.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
PROSPECTOS	Disposición 6189/14	Fojas 20 a 33, 38 a 51 y 56 a 69; desglosándose las fojas 20 a 33.
INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE	-----	Fojas 34 a 37, 52 a 55 y 70 a 73; desglosándose las fojas 34 a 37.

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 55.150 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de..... **04 AGO 2015**

Expediente N° 1-47-0000-003498-15-8


DISPOSICION N° **6190**

LV

RRR

Rp.

mv


DR. LEONARDO VERNA
SUBADMINISTRADOR NACIONAL
DECRETO N° 1308/2015
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE PROSPECTO

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

6190

04 AGO 2015

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^{1,2}, 5^{1,2}, 6B^{1,2}, 7F^{1,2}, 9V^{1,2}, 14^{1,2} y 23F^{1,2}; 3 mcg de los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* 4^{1,2}, 18C^{1,3} y 19F^{1,4}; Cloruro de sodio 150 mM; Agua para inyección c.s.p. 0,5 ml.

¹ adsorbido en fosfato de aluminio	0,5 mg Al ³⁺
² conjugado a la proteína D (derivada de <i>Haemophilus influenzae</i> no tipificable), proteína transportadora	aprox. 13 microgramos
³ conjugado a la proteína transportadora - toxoide tetánico	aprox. 8 microgramos
⁴ 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* y serotipo de reacción cruzada 19A (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 del 30-50% de los casos de neumonía bacteriana.

La otitis media aguda (OMA) es una enfermedad frecuente en la infancia de 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 en estudios clínicos:

En un estudio clínico a gran escala de fase III/IV, doble ciego, aleatorizado por grupo, controlado, realizado en Finlandia (FinIP), los niños fueron aleatorizados en 4 grupos de acuerdo a los 2 esquemas de vacunación en lactantes [Esquema primario de 2 dosis (3, 5 meses de edad) o 3 dosis (3, 4, 5 meses de edad) seguido de una dosis de refuerzo a los 11 meses de edad] para recibir o **SYNFLORIX®** (2/3 de los grupos) o vacuna control contra hepatitis (1/3 de los grupos). En

MV

las cohortes catch-up, los niños entre 7 y 11 meses de edad recibieron como esquema primario 2 dosis o de **SYNFLORIX**[®] o de vacuna control contra hepatitis B seguido de un refuerzo, y los niños entre 12 y 18 meses de edad recibieron un esquema de 2 dosis o de **SYNFLORIX**[®] o de vacuna control contra hepatitis A. El seguimiento promedio, desde la primera vacunación, fue de 24 a 28 meses para enfermedad invasiva, neumonía diagnosticada en hospital y prescripciones antimicrobianas ambulatorias. En un estudio anidado, los niños fueron seguidos hasta aproximadamente los 21 meses de edad para evaluar el impacto en la portación nasofaríngea. En un estudio clínico a gran escala de fase III, aleatorizado, doble ciego (Clinical Otitis Media and Pneumonia Study – COMPAS), se incluyeron lactantes sanos, de entre 6 y 16 semanas de edad, recibieron o **SYNFLORIX**[®] o vacuna control contra hepatitis B en un esquema a los 2, 4 y 6 meses de edad seguida, respectivamente, o bien por **SYNFLORIX**[®] o por vacuna contra hepatitis A como control a los 15 a 18 meses de edad.

2.1 Enfermedad invasiva neumocócica (ENI)

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 debido 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 ⁽²⁾	Esquema 3+1	Esquema 2+1	Esquema SYNFLORIX [®] 3+1	Control	Esquema 3+1
	N	N	N			N	N	
	10.273	10.054	10.200			11.798	11.799	
ENI ⁽¹⁾ por serotipos vacunales	0	1	12	100% ⁽³⁾ (82,8; 100)	91,8% ⁽⁴⁾ (58,3; 99,6)	0	18	100% (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 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

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**[®], 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).

2.2 Neumonía

La eficacia de **SYNFLORIX**[®] contra la Neumonía Adquirida de la Comunidad (NAC) probablemente bacteriana fue demostrada en la cohorte de acuerdo a protocolo (ATP) (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 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) ≥ 40 mg/l.

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

Tabla 2. Número y porcentaje de sujetos con NAC probablemente bacteriana^(*) luego de 3 dosis de **SYNFLORIX[®] 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 en cualquier momento 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 en cualquier momento 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 período 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).

En el estudio FinIP, la efectividad de la vacuna en reducir los casos de neumonía diagnosticada en hospital (identificados en base a los 10 códigos para neumonía por la ICD (International Classification of Disease)) fue del 26,7% (IC 95%: 4,9; 43,5) en el esquema de lactantes 3+1 y del 29,3% (IC 95%: 7,5; 46,3) en el esquema de lactantes 2+1. Para la vacunación catch-up la efectividad de la vacuna fue 33,2% (IC 95%: 3,0; 53,4) en la cohorte 7-11 meses y 22,4% (IC 95%: -8,7; 44,8) en la cohorte 12-18 meses.

2.3 Otitis Media Aguda (OMA)

Eficacia frente a 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 7.214 sujetos (cohorte total vacunada - TVC) en el análisis de eficacia frente a OMA, de los cuales 5.989 sujetos se encontraron en la cohorte ATP (**Tabla 3**).

GlaxoSmithKline Argentina S.A.

Florencia R. Corinque

Página 3 de 8

MP 202/0

MU

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

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

IC Intervalo de confianza.

(1) Primer episodio.

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

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

En otro estudio a gran escala, aleatorizado, doble ciego (POET) realizado en la República Checa y Eslovaquia, 4.907 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⁽¹⁾ en el estudio POET:

Tipo o causa de OMA	Eficacia de la vacuna Vacuna 11Pn-PD (IC 95%)
	(ATP) ⁽²⁾
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 neumocócicos comunes	67,9% (53,0; 78,1)
Serotipos neumocócicos relacionados con la vacuna	65,5% (22,4; 84,7)
Serotipos neumocócicos no vacunales/ no relacionados con la vacuna	8,5% (-64,2; 49,0)
Hi (incluyendo NTHi)	35,6% (3,8; 57,0)
NTHi solamente	35,3% (1,8; 57,4)

IC Intervalo de confianza.

(1) Todos los episodios.

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

GileadSmithKline Argentina S. A.

Piorenza H. Dominguez

CO-DIRECCIÓN TÉCNICA
M.P. 20270

MU

No se observaron incrementos en la incidencia de OMA debido a serotipos neumocócicos no vacunales/no relacionados con la vacuna, o debido a otros patógenos bacterianos, ni en el estudio COMPAS (basado en los pocos casos reportados) ni en el estudio POET. La incidencia de OMA recurrente (≥ 3 episodios en 6 meses o ≥ 4 en 12 meses) en el estudio POET, se redujo en un 56% (IC 95%: -1,9; 80,7) y la inserción de tubos de ventilación en un 60,3% (IC 95%: -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.

Impacto sobre las prescripciones de antimicrobianos

En la cohorte total vacunada de infantes FinIP, la vacunación con **SYNFLORIX**[®] redujo las prescripciones ambulatorias para amoxicilina, el antibiótico prescrito más frecuentemente para OMA, en un 7,9% (IC 95%: 2,0; 13,4) en el esquema 3+1 y en un 7,5% (IC 95%: 0,9; 13,6) en el esquema 2+1. En los grupos **SYNFLORIX**[®], hubo una tendencia para la reducción de cualquier prescripción ambulatoria de antimicrobianos y en prescripciones de antimicrobianos usualmente recomendadas para otitis media e infecciones respiratorias.

2.4 Impacto en la portación nasofaríngea (PNF)

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 (5.092 sujetos) y en COMPAS (1.921 sujetos).

En ambos estudios, **SYNFLORIX**[®] redujo significativamente la portación de cepas vacunales (combinado e individualmente 6B, 19F y 23F) con una tendencia al incremento luego de la vacunación de refuerzo en tipos no vacunales y no relacionados a la vacuna en PNF, 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. Efectividad en la vigilancia post-comercialización

En Brasil, **SYNFLORIX**[®] fue introducida en el programa de inmunización nacional (PNI) en marzo de 2010, usando el esquema en infantes 3+1 (2, 4, 6 meses de edad y una dosis de refuerzo a los 12 meses) con una campaña catch-up en niños hasta los 2 años de edad. Con una base de casi 3 años de vigilancia luego de la introducción de **SYNFLORIX**[®], un estudio de casos-control reportó una disminución significativa en ENI confirmada por cultivo o PCR debida a cualquier serotipo vacunal, y ENI debida a los serotipos individuales 6B, 14 y 19A.

Tabla 5: Resumen de efectividad de SYNFLORIX[®] para ENI en Brasil.

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

(1) ENI confirmada por cultivo o PCR.

(2) La efectividad ajustada representa el porcentaje de reducción de la ENI en el grupo vacunado con **SYNFLORIX**[®] comparado con el grupo no vacunado, una vez controlados los factores de confusión.

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

(4) Serotipos individuales para los cuales se alcanzó una significancia estadística.

En Finlandia, **SYNFLORIX**[®] fue introducida en el PNI en septiembre de 2010, con un esquema en lactantes de 2+1 (3, 5 meses de edad y una dosis de refuerzo a los 12 meses) sin campaña de catch-up. La comparación antes y después de PNI sugiere una disminución significativa en la

MU

incidencia de cualquier ENI confirmada por cultivo, cualquier ENI por serotipos vacunales y ENI debida al serotipo 19A.

Tabla 6: Tasas de ENI y sus correspondientes reducciones de tasas en Finlandia⁽¹⁾

ENI	Incidencia por 100.000 personas-año		Tasa de reducción relativa ⁽²⁾ % (IC 95%)
	Antes PNI	Después PNI	
Cualquiera confirmada por cultivo	62,9	12,9	80% (72; 85)
Cualquier serotipo vacunal ⁽³⁾	49,1	4,2	92% (86; 95)
Serotipo 19A	5,5	2,1	62% (20; 85)

- (1) Niños ≤5 años de edad durante los primeros tres años luego de la introducción a PIN.
- (2) La tasa de reducción relativa indica cuánto se redujo la incidencia de ENI en la cohorte **SYNFLORIX**[®] versus la cohorte no vacunada.
- (3) Casos confirmados por cultivo para los serotipos 1, 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F contribuyeron al análisis.

En Quebec, Canadá, **SYNFLORIX**[®] fue introducida en el programa de inmunización a infantes (2 dosis primarias a lactantes menores de 6 meses de edad y una dosis de refuerzo a los 12 meses) luego de 4,5 años de uso de la vacuna conjugada neumocócica (PCV) 7-valente. Basados en 1,5 años de vigilancia luego de la introducción de **SYNFLORIX**[®], con más del 90% de cobertura en el grupo etario elegible para vacunación, se observó una disminución en la incidencia de ENI debido a serotipos vacunales (mayormente debido a cambios en la enfermedad serotipo 7F) con un incremento no concomitante en la incidencia de ENI por serotipos no vacunales, conduciendo a una disminución general en la incidencia de ENI en el grupo etario objetivo comparado con la incidencia reportada durante el periodo precedente.

4. Datos de inmunogenicidad

4.1 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 pre-licencia se basó en la comparación de la respuesta inmune a los siete serotipos compartidos entre **SYNFLORIX**[®] y otra vacuna conjugada neumocócica para la cual se evaluó previamente la eficacia protectora (es decir, vacuna PCV 7-valente). También se midió la respuesta inmune a los tres serotipos extras en **SYNFLORIX**[®].

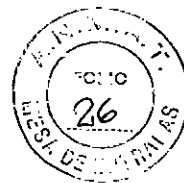
En un estudio comparativo cabeza a cabeza con la vacuna PCV 7-valente, se demostró la no-inferioridad de la respuesta inmune a **SYNFLORIX**[®] medida por ELISA para todos los serotipos, excepto para 6B y 23F (límite superior del IC 96,5% en torno a la diferencia entre grupos >10%). Para los serotipos 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 (es decir, 0,20 µg/ml) un mes luego de la tercera dosis de **SYNFLORIX**[®] 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**[®] fue efectiva frente a ENI causada por serotipo 6B en un estudio clínico aleatorizado, doble ciego (ver **Tabla 1**).

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

Las concentraciones geométricas medias de anticuerpos post vacunación primaria (CGMs) obtenidas por **SYNFLORIX**[®] frente a los siete serotipos en común fueron menores 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**[®] fueron menores para la mayoría de los serotipos en común con la vacuna PCV 7-valente.

En el mismo estudio, **SYNFLORIX**[®] demostró obtener anticuerpos funcionales para todos los serotipos vacunales. Para cada uno de los siete serotipos en común, 87,7% a 100% de los vacunados con **SYNFLORIX**[®] y 92,1% a 100% de los vacunados con PCV 7-valente alcanzaron un título OPA (ensayo de opsonofagocitosis) ≥ 8 un mes después de la tercera dosis. La diferencia entre ambas vacunas en términos de porcentaje de sujetos con títulos de OPA ≥ 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

mv



SYNFLORIX® 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®** que alcanzaron un título de OPA ≥ 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®** induce una respuesta inmune con reacción cruzada a los serotipos 6A y 19A con incrementos en CGMs (incrementos de 5,5 y 6,1 veces respectivamente) y GMT OPA (incrementos de 6,7 y 6,1 veces respectivamente) observados 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®** con concentraciones de anticuerpos $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ y con un título de OPA ≥ 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 ≥ 8 fue menor al 5% para todos los serotipos excepto el 19F (el porcentaje fue mayor en el grupo de **SYNFLORIX®**).

4.2 Inmunogenicidad en lactantes de 6 semanas a 6 meses de edad

Esquema primario de 3 dosis

En estudios clínicos llevados a cabo en varios países europeos, en Chile y en Filipinas, aproximadamente 3.000 sujetos recibieron **SYNFLORIX®** 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 1.900 sujetos recibieron una cuarta dosis (dosis de refuerzo) de **SYNFLORIX®** en el segundo año de vida.

Esquema primario de 2 dosis

Adicionalmente al esquema de vacunación primaria de 3 dosis, se evaluó la inmunogenicidad de **SYNFLORIX®** tras la administración de un esquema de vacunación de 2 dosis en sujetos menores de 6 meses de edad en un estudio clínico.

Aunque no hubo diferencias significativas entre los dos grupos en los porcentajes de sujetos con concentración de anticuerpos $\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$ (ELISA), un menor porcentaje de sujetos con títulos de OPA ≥ 8 fue observado para los serotipos vacunales 6B, 18C y 23F así como también para el serotipo de reacción cruzada 19A en sujetos vacunados con 2 dosis. En ambos esquemas, se observó una respuesta de refuerzo indicativa de sensibilización inmunológica para cada serotipo vacunal y el serotipo 19A. Luego del refuerzo, un menor porcentaje de sujetos con títulos de OPA ≥ 8 fue observado con el esquema 2+1 para el serotipo vacunal 5 y el serotipo 19A. Mientras que la relevancia clínica de estas observaciones permanece desconocida, la persistencia de la respuesta inmune fue evaluada en un seguimiento de este estudio.

Un esquema primario de 3 dosis demostró tener una respuesta de anticuerpos superior frente a proteína D en comparación con un esquema primario de 2 dosis. 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, observadas al administrar la pauta de vacunación primaria de dos dosis.

Memoria inmune

Un desafío de polisacáridos a los 12 meses de edad provocó una respuesta anamnésica de anticuerpos para los serotipos vacunales y para el serotipo de reacción cruzada 19A, lo cual es considerado indicativo para la inducción de la memoria inmune luego de el esquema primario con **SYNFLORIX®**.

MU

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Florencia M. Longueuz
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M# 20270
 Página 7 de 18

En el estudio de seguimiento que evaluó los esquemas de vacunación primarios de 2 dosis y de 3 dosis, la persistencia de anticuerpos a los 36-46 meses de edad fue demostrada en sujetos vacunados con 2 dosis. Luego de una única dosis de desafío de **SYNFLORIX®** administrada durante el 4to año de vida, la tasa de incremento en CGMs de anticuerpos por ELISA y GMTs de OPA, antes y después de la vacunación, en sujetos vacunados con 2 dosis y con 3 dosis fue similar e indicativo de una respuesta inmune anamnésica para todos los serotipos vacunales y el serotipo de reacción cruzada 6A y 19A. También se demostró una respuesta inmune anamnésica a proteína D con ambos esquemas.

4.3 Inmunogenicidad en lactantes y niños no vacunados ≥7 meses de edad (catch-up)

En tres estudios clínicos se evaluaron las respuestas inmunes provocadas por **SYNFLORIX®** en niños mayores no vacunados previamente.

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

- Los niños de 7-11 meses de edad 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 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.
- En niños de 12-23 meses de edad, las respuestas inmunes provocadas luego de 2 dosis fueron comparables a las respuestas inmunes provocadas luego de tres dosis en lactantes, excepto para los serotipos 18C y 19F, así como también para el serotipo 19A, para los cuales las respuestas fueron superiores en los niños de 12-23 meses de edad.
- En niños de 2 a 5 años de edad que recibieron 1 dosis las CGMs de anticuerpos por ELISA para 6 serotipos vacunales, así como también para el serotipo 19A, fueron similares a las alcanzadas luego de un esquema de vacunación de 3 dosis en lactantes mientras que fueron inferiores para 4 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.

En el segundo estudio clínico, una dosis única administrada durante el segundo año de vida luego de 2 dosis catch-up a los 12-20 meses de edad provocó un incremento marcado de CGMs de anticuerpos y GMTs por OPA, indicativo de una memoria inmunológica.

En el tercer estudio clínico, la administración de 2 dosis con un intervalo de 2 meses comenzando a los 36-46 meses de edad resultó en mayor CGMs de anticuerpos por ELISA y GMTs por OPA a los observados un mes después de la vacunación primaria de 3 dosis para cada serotipo vacunal y el serotipo de reacción cruzada 19A. Se observó una respuesta inmune similar para la proteína D.

4.4 Inmunogenicidad en lactantes prematuros

La inmunogenicidad de **SYNFLORIX®** en lactantes muy prematuros (nacidos después de un período de gestación de 27-30 semanas) (N=42), prematuros (nacidos después de un periodo de gestacion de 31-36 semanas) (N=82) y a término (nacidos después de un periodo de gestación de más de 36 semanas) (N=132) fue evaluada luego de un esquema primario de vacunación de tres dosis a 2, 4, 6 meses de edad. La inmunogenicidad fue evaluada en 44 lactantes muy prematuros, 69 lactantes prematuros y 127 lactantes a término luego de una dosis de refuerzo a los 15 a 18 meses de edad.

Independientemente de la madurez, un mes luego de la vacunación primaria, para cada serotipo vacunal al menos el 92,7% de los sujetos alcanzó concentraciones de anticuerpos por ELISA ≥0,2 µg/ml y al menos el 81,7% alcanzó títulos por OPA ≥8, excepto para el serotipo 1 (al menos el 58,8% con títulos por OPA ≥8). Se observaron CGMs de anticuerpos y GMTs por OPA similares para todos los lactantes, excepto menores CGMs de anticuerpos para los serotipos 4, 5, 9V y el serotipo de reacción cruzada 19A en lactantes muy prematuros y para el serotipo 9V en lactantes prematuros, y menor GMT por OPA para el serotipo 5 en lactantes muy prematuros.

Se observaron incrementos en las CGMs de anticuerpos por ELISA y GMTs por OPA para cada serotipo vacunal y para el serotipo de reacción cruzada 19A un mes después de la dosis de refuerzo, indicativo de memoria inmunológica. Se observaron CGMs de anticuerpos y GMTs por OPA similares para todos los lactantes, excepto menor GMT por OPA para el serotipo 5 en lactantes muy prematuros. En general, para cada serotipo vacunal al menos el 97,6% de los

nu

GlaxoSmithkline Argentina S.A.
 Florencia H. Dominguez
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 Nº 20270
 Página 8 de 18

sujetos alcanzó concentraciones de anticuerpos por ELISA $\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$ y al menos el 91,9% alcanzó títulos por OPA ≥ 8 .

Las respuestas inmunes a proteína D luego del esquema primario de vacunación y la vacunación de refuerzo fueron similares para lactantes muy prematuros, lactantes prematuros y lactantes a término.

Propiedades farmacocinéticas:

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

Información preclínica:

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.

POSOLÓGIA 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**[®] 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 del esquema primario (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 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.

Esquemas de inmunización:

Deberán observarse las recomendaciones oficiales al inmunizar con **SYNFLORIX**[®].

Se recomienda que los sujetos que reciban una primera dosis de **SYNFLORIX**[®] terminen el esquema de vacunación completo con **SYNFLORIX**[®].

Modo de administración:

La vacuna deberá administrarse por inyección intramuscular. Los sitios preferidos son la cara anterolateral del muslo en los lactantes o el músculo deltoides en la parte superior del brazo en los niños.

CONTRAINDICACIONES:

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

MU

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 médica apropiados para los raros casos de eventos anafilácticos posteriores a la administración de la vacuna.

Como sucede con otras vacunas, la administración de **SYNFLORIX®** deberá posponerse en sujetos que padezcan enfermedad febril aguda severa. No obstante, la presencia de una infección menor, como un resfrío, no debe resultar en el retraso de la vacunación.

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 antídiftérica, 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):

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

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 ≤ 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-HBV-IPV/Hib y DTPw-HBV/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 meningitis, vacuna conjugada antimeningocócica serogrupo C

MU

Florencia R. Rodriguez
CO-ORDINADORA TÉCNICA
MAY 2020

6190



(conjugados CRM₁₉₇ 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**[®] durante el segundo año de vida a niños con vacunación primaria con 3 dosis de **SYNFLORIX**[®], 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:

Embarazo

Debido a que **SYNFLORIX**[®] no está indicado para uso en adultos, no se dispone de datos adecuados en seres humanos en cuanto al uso durante el embarazo, ni de estudios de reproducción apropiados en animales.

Lactancia

Debido a que **SYNFLORIX**[®] no está indicado para uso en adultos, no se dispone de datos adecuados en seres humanos en cuanto al uso durante 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**[®] 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**[®] 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 estudios, **SYNFLORIX**[®] 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**[®] 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 aproximadamente en un 41% y 55% después de todas las dosis respectivamente. Luego de la vacunación de refuerzo, las reacciones adversas más comunes fueron dolor en el sitio de inyección e irritabilidad, que ocurrieron aproximadamente en un 51% y 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 listan de acuerdo a la siguiente frecuencia:

Muy comunes: $\geq 1/10$.

Comunes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$.

Poco comunes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$.

Raramente: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$.

Muy raramente: $< 1/10.000$.

MU

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Florencia A. Domínguez
CO-DIRECCIÓN A TENDENCIA
Página 11 de 18
M.F. 20210

Datos de estudios clínicos

Trastornos del sistema inmune:

Raramente: Reacciones alérgicas (como dermatitis alérgica, dermatitis atópica, eczema).

Muy raramente: 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.

Raramente: Convulsiones (incluyendo convulsiones febriles).

Trastornos vasculares:

Muy raramente: Enfermedad de Kawasaki.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:

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

Trastornos gastrointestinales:

Poco comunes: Diarrea, vómitos.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Poco comunes: Rash.

Raramente: 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).

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 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.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.

Florencia H. Domínguez

CO-DIRECTORA TÉCNICA

M # 20270

Página 12 de 18

MV

Datos poscomercialización

Trastornos del sistema inmune:
Muy raramente: Anafilaxis.

Trastornos del sistema nervioso:
Raramente: Episodio hipotónico-hiporrespuesta.

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.

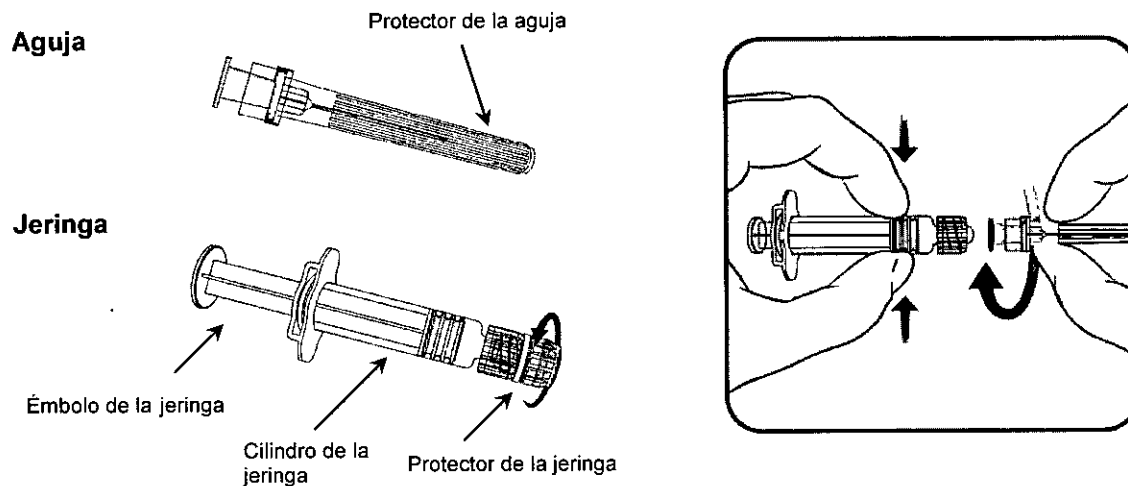
INCOMPATIBILIDADES:

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

INSTRUCCIONES DE 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.
En el caso de alguna de estas circunstancias, la vacuna debe descartarse.
La vacuna debe agitarse exhaustivamente antes de utilizarla.
Cualquier residuo del producto o materiales de desecho deben ser dispuestos de acuerdo con los requerimientos locales.

Instrucciones para la administración de la vacuna presentada en jeringa prellenada



GlaxoSmithkline Argentina S.A.
Florencia M. Dominguez
CD-DIRECCIÓN TÉCNICA
MAY 20270

MV

6190



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.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Director Técnico: Eduardo D. Camino – Farmacéutico.

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

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

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

GDS013

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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Elorenza H. Domínguez
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 20270

Página 14 de 18

MD

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA PACIENTES

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

Venta Bajo Receta

Lea todo este prospecto cuidadosamente antes de que su niño reciba esta vacuna.

- Conserve este prospecto. Usted puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si usted tiene preguntas adicionales, pregunte a su médico o farmacéutico.
- Esta vacuna ha sido precripta para su niño. No se la pase a otros.
- Si alguno de los efectos adversos se convierte en serio, o si nota algún efecto adverso no mencionado en este prospecto, por favor dígaselo a su médico o farmacéutico.

En este prospecto:

1. ¿Qué es SYNFLORIX® y para qué se usa?
2. Antes que su niño reciba SYNFLORIX®
3. ¿Cómo se administra SYNFLORIX®?
4. Posibles efectos adversos
5. ¿Cómo se conserva SYNFLORIX®?
6. Información adicional

1. ¿Qué es SYNFLORIX® y para qué se usa?

SYNFLORIX® es una vacuna que ayudará a proteger su niño contra enfermedades causadas por algunos tipos de una bacteria llamada *Streptococcus pneumoniae*. Esta bacteria puede provocar enfermedades serias incluyendo meningitis, infección en sangre, neumonía e infección en oídos. Esta vacuna también ayuda a proteger su niño contra la infección en oídos causada por otra bacteria llamada *Haemophilus influenzae* no tipificable.

Esta vacuna trabaja ayudando al cuerpo a hacer sus propios anticuerpos, los cuales protegerán a su niño contra estas enfermedades.

Como con todas las vacunas, SYNFLORIX® puede no proteger totalmente a todos los niños que han sido vacunados.

SYNFLORIX® sólo protegerá contra las infecciones causadas por los grupos de *Streptococcus pneumoniae* para los cuales se ha desarrollado la vacuna.

Los niños con un sistema inmune débil, por ejemplo debido a una infección por VIH, pueden no obtener el beneficio completo de SYNFLORIX®.

2. Antes que su niño reciba SYNFLORIX®

SYNFLORIX® no debe ser administrada si su niño:

- Ha tenido previamente cualquier reacción alérgica a SYNFLORIX®, o cualquier ingrediente contenido en SYNFLORIX®. Los ingredientes activos y otros ingredientes en SYNFLORIX® se listan al comienzo del prospecto. Los signos de una reacción alérgica pueden incluir picazón en la piel, falta de aliento e hinchazón de la cara o de la lengua.

Tener especial cuidado con SYNFLORIX®:

Antes que su niño sea vacunado, asegúrese que su doctor sepa si algo de lo siguiente corresponde a su niño:

- Tiene una infección severa con temperatura alta. Puede ser necesario posponer la vacunación hasta la recuperación. Una infección menor tal como un resfrío no debería ser un problema, pero hable con su médico primero.
- Tiene un problema de sangrado o tiene moretones con facilidad.
- Tiene dificultades respiratorias, por favor contacte a su médico. Esto puede ser más común en los primeros tres días posteriores a la vacunación si su niño ha nacido prematuro (antes o a las 28 semanas de gestación).

Puede ocurrir desmayo luego, o incluso antes, de cualquier inyección, por lo tanto avise a su médico o enfermero si su niño se ha desmayado con una inyección previa.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.

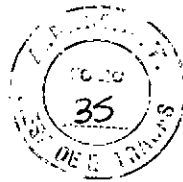
Florencia R. Dominguez

UU-DIRECCIÓN A TÉCNICA

M.F. 10210

Página 15 de 18

nu



Uso de otros medicamentos o vacunas

Por favor avise a su médico si su niño está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluyendo medicamentos obtenidos sin prescripción o si ha recibido recientemente otra vacuna.

SYNFLORIX® puede no funcionar bien si su niño está tomando otros medicamentos que reducen la efectividad de su sistema inmune para combatir una infección.

SYNFLORIX® puede ser administrada al mismo tiempo que otras vacunas de la niñez. Un sitio de inyección diferente será usado para cada tipo de vacuna.

3. ¿Cómo se administra SYNFLORIX®?

Lactantes de 6 semanas a 6 meses de edad

Usualmente, su niño recibirá tres inyecciones con un intervalo de al menos un mes entre cada dosis. La primera inyección puede ser administrada desde la edad de 6 semanas en adelante. Al menos seis meses después de la última inyección, su niño recibirá una inyección adicional (refuerzo).

Alternativamente, su niño puede recibir dos inyecciones con un intervalo de dos meses entre las inyecciones. La primera inyección puede ser administrada desde la edad de 2 meses. Al menos seis meses después de la última inyección, su niño puede recibir una inyección adicional (refuerzo).

Lactantes prematuros

Su niño recibirá tres inyecciones con un intervalo de al menos un mes entre cada dosis. Al menos seis meses después de la última inyección, su niño recibirá una inyección adicional (refuerzo).

Lactantes mayores y niños no vacunados previamente

- Lactantes de 7 a 11 meses de edad:

Su niño recibirá dos inyecciones con un intervalo de al menos un mes entre las inyecciones. Al menos dos meses después de la última inyección y durante su segundo año de vida, su niño recibirá una tercera dosis (refuerzo).

- Niños de 12 meses a 5 años de edad:

Su niño recibirá un total de dos inyecciones con un intervalo de al menos dos meses entre las inyecciones.

SYNFLORIX® siempre es administrada en el músculo, usualmente en el muslo o en el deltoides.

Usted será informada cuando su niño debe volver para su próxima inyección. Si su niño pierde una inyección programada, es importante que usted haga una nueva cita.

Asegúrese que su niño complete el esquema vacunación completo.

4. Posibles efectos adversos

Como todos los medicamentos, **SYNFLORIX®** puede provocar efectos adversos, aunque no todos los niños los sufren.

Los efectos secundarios que ocurrieron durante los estudios clínicos con **SYNFLORIX®** fueron los siguientes:

- Muy comunes (estos pueden ocurrir en más de 1 de cada 10 dosis de vacuna):
 - Dolor, enrojecimiento e hinchazón en el sitio de inyección
 - Fiebre (38°C o superior)
 - Modorra
 - Irritabilidad
 - Pérdida de apetito
- Comunes (estos pueden ocurrir hasta en 1 de cada 10 dosis de vacuna):
 - Endurecimiento en el sitio de inyección
- Poco comunes (estos pueden ocurrir hasta en 1 de cada 100 dosis de vacuna):
 - Pícazón, coágulo de sangre, sangrado y pequeño bulto en el sitio de inyección
 - Náuseas, diarrea, vómitos
 - Llanto inusual
 - Respiración detenida temporalmente (apnea)
 - Dolor de cabeza
 - Erupción cutánea
 - Hinchazón superior a 5 cm de donde se aplicó la inyección
 - Urticaria
- Raramente (estos pueden ocurrir hasta en 1 de cada 1.000 dosis de la vacuna):

MV

GilaxoSmithkline Argentina S.A.
P. Viridiana H. Domínguez
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M P 20210
Página 16 de 18

- o Reacciones alérgicas, tales como alergias de la piel
- o Convulsiones sin fiebre o debido a fiebre
- o Colapso (aparición repentina de flacidez muscular), periodos de inconciencia o falta de conciencia, y palidez o coloración azulada de la piel
- Muy raramente (estos pueden ocurrir hasta en 1 de cada 10.000 dosis de la vacuna):
 - o Reacciones alérgicas severas que pueden ser reconocidas por:
 - Erupción cutánea con elevación y picazón (urticaria)
 - Hinchazón, a veces de la cara o de la boca (angioedema), causando dificultad para respirar – colapso

Estas reacciones ocurrirán usualmente antes de dejar el consultorio médico. Sin embargo, si su niño tiene alguno de estos síntomas debe contactar a su médico con urgencia.

- o Enfermedad de Kawasaki (los principales signos de la enfermedad son por ejemplo: fiebre que puede durar más de cinco días, asociado con erupción cutánea en el tronco a veces seguida de una descamación de la piel en las manos y los dedos, glándulas inflamadas en el cuello, ojos, labios, garganta y lengua rojos)

Si su niño tiene más de 12 meses de edad cuando recibe su dosis de refuerzo, es más probable que experimente reacciones en el sitio de inyección.

Si tiene efectos secundarios

Si alguno de los efectos secundario se convierte en serio, o si nota cualquier efecto secundario no mencionado en este prospecto, por favor avise a su médico o farmacéutico.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Para reportar eventos adversos puede comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. al (011) 4725-8900.

5. ¿Cómo se conserva SYNFLORIX®?

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

Conservar en heladera (2°C – 8°C).

No congelar.

Conservar en el envase original protegido de la luz.

No usar **SYNFLORIX®** luego de la fecha de vencimiento que se encuentra en el estuche. La fecha de vencimiento se refiere al último día del mes indicado.

Los medicamentos no deben ser desechados en las cañerías ni en los residuos domiciliarios. Consulte a su farmacéutico cómo disponer de medicamentos que ya no necesita. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

6. Información adicional

¿Qué contiene SYNFLORIX®?

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

Excipientes: Cloruro de sodio, agua para inyectables.

¿Cómo es SYNFLORIX® y el contenido del envase?

SYNFLORIX® se presenta como una suspensión para inyección en los siguientes envases:

- Envase con 1 o 10 jeringas prellenadas con o sin agujas separadas
- Envase con 1, 10 o 100 frascos ampolla
- Envases de 100 frascos ampolla para 2 dosis

No todos los envases están disponibles.

Instrucciones de uso

La siguiente información esta dirigida a los médicos o profesionales de la salud:

SYNFLORIX® debe ser administrada tan pronto como sea posible luego de haberla retirado de la heladera. Sin embargo, los datos de estabilidad generados indican que **SYNFLORIX®** se mantiene estable y puede ser administrada cuando la vacuna ha sido conservada fuera de la heladera por hasta 72 horas a temperaturas entre 8°C y 25°C.

MV

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Florencia R. Domínguez
 ULLA LLOSA TECNICA
 17 de 18

Frascos ampolla multidosis

Luego de la primer apertura del frasco ampolla multidosis, se recomienda su uso inmediato. Si no es usado inmediatamente, la vacuna debe ser conservada en heladera (2°C – 8°C). Si no es usada dentro de las 6 horas, debe ser descartada.

Se puede observar un depósito blanco fino con un sobrenadante transparente incoloro luego del almacenamiento de la jeringa/del frasco ampolla. Esto no constituye un signo de deterioro.

El contenido de la jeringa/del frasco ampolla deben ser inspeccionados visualmente antes y despues de agitar, en busca de partículas extrañas y/o apariencia física anormal previo a su administración. En el caso de alguna de estas circunstancias, descartar la vacuna.

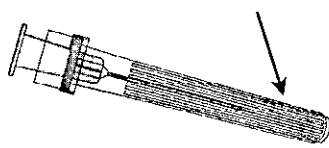
La vacuna debe agitarse bien antes de su uso.

Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe ser dispuesto de acuerdo a los requerimientos locales.

Instrucciones para la administración de la vacuna presentada en jeringa prellenada

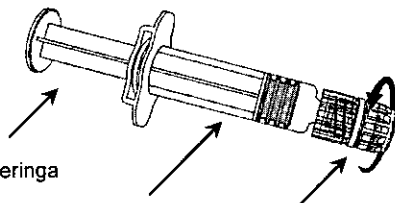
Aguja

Protector de la aguja



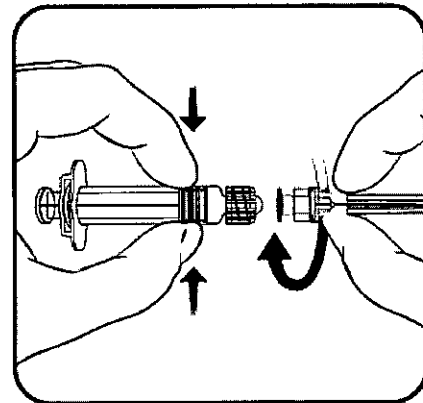
Jeringa

Émbolo de la jeringa



Cilindro de la jeringa

Protector de la jeringa



1. Sustener 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.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Director Técnico: Eduardo D. Camino – Farmacéutico.

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

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

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

GDS013

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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Florencia H. Domínguez
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 N° 20270