



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N° **1107**

BUENOS AIRES, 11 FEB 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-017315-10-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada SYNFLORIX / VACUNA ADSORBIDA CONJUGADA DE POLISACARIDO NEUMOCOCICO Y PROTEINA D DE HAEMOPHILUS INFLUENZAE NO TIPIFICABLE, Forma farmacéutica: SUSPENSIÓN INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 55.150.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **1107**

Que a fojas 307 y 308 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en el cual se menciona la recomendación de la utilización de dos dosis más una de refuerzo en los programas de inmunización infantil, aprobadas por el EPAR, Consulta al público, en general (EMEA/HC/973/2009) y por la Comisión Europea, para profesionales de la salud, con fecha 26 de enero del 2011.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos 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, aprobada por Certificado N° 55.150 y Disposición N° 4131/09, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 11 a 19, 20 a 28 y 29 a 37.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **1107**

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4131/09 los prospectos autorizados por las fojas 11 a 19, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase 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 N° 55.150 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-017315-10-8

DISPOSICION N° **1107**

js



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**1107** 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 POLISACARIDO NEUMOCOCICO Y PROTEINA 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.	Anexo de Disposición N° 4131/09.-	Prospectos de fs. 11 a 19, 20 a 28 y 29 a 37, corresponde desglosar de fs. 11 a 19.-

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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

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
días.....,del mes de.....11 FEB. 2011.....2011

Expediente N° 1-0047-0000-017315-10-8

DISPOSICIÓN N° **1107**

js

CS

HH

1107



PROYECTO DE PROSPECTO

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

Venta Bajo Receta

Elaborado en Bélgica

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 aluminio0,5 mg Al³⁺² conjugado a la proteína D (derivada de*Haemophilus influenzae* 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* (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:**

1. Eficacia contra la enfermedad invasiva neumocócica (que incluye sepsis, meningitis, neumonía bacteriémica y bacteriemia)

Según se recomienda por la OMS, la valoración de la eficacia potencial contra la enfermedad invasiva neumocócica (EIN) se ha basado en una comparación de las respuestas inmunes frente a los siete serotipos incluidos en común en **SYNFLORIX®** y otra vacuna conjugada neumocócica para la cual se había evaluado previamente su eficacia protectora (vacuna 7-valente). También se han determinado las respuestas inmunes frente a los tres serotipos adicionales en **SYNFLORIX®**.

En un ensayo de comparación directa con la vacuna 7-valente, se demostró la no inferioridad de la respuesta inmune de **SYNFLORIX®** medida por ELISA para todos los serotipos, a excepción de 6B y 23F. Para los serotipos 6B y 23F, respectivamente, un 65,9% y un 81,4% de los lactantes vacunados a los 2, 3 y 4 meses alcanzaron el umbral de anticuerpos (es decir, 0,20 µg/ml) un mes después de la tercera dosis de **SYNFLORIX®** en comparación con un 79,0% y un 94,1% respectivamente, después de tres dosis de la vacuna 7-valente. Se desconoce la importancia clínica de estas diferencias.

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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Eduardo D. Camino
 Director Técnico
 Apoderado

En el mismo estudio, se mostró que **SYNFLORIX**[®] produce anticuerpos funcionales frente a todos los serotipos de la vacuna. Para cada uno de los siete serotipos en común, del 87,7% al 100% de los vacunados con **SYNFLORIX**[®] y del 92,1% al 100% de los vacunados con la vacuna 7-valente alcanzaron un título ≥ 8 medido por ensayo opsonofagocítico (OPA) un mes después de la tercera dosis.

Para los serotipos 1, 5 y 7F, los porcentajes de los vacunados con **SYNFLORIX**[®] que alcanzaron un título ≥ 8 por OPA fueron respectivamente 65,7%, 90,9% y 99,6% después de la serie de vacunación primaria y 91,0%, 96,3% y 100% después de la dosis de refuerzo.

La administración de una cuarta dosis (dosis de refuerzo) en el segundo año de vida provocó una respuesta de anticuerpos anamnésica medida por ELISA y OPA para los 10 serotipos incluidos en la vacuna demostrando así la inducción de memoria inmune después de la serie primaria de tres dosis.

2. Eficacia contra la Otitis Media Aguda (OMA)

En un ensayo de eficacia doble ciego, aleatorizado, a gran escala para la Otitis Media Neumocócica (POET) efectuado en la República Checa y en Eslovaquia, 4.968 lactantes recibieron una vacuna experimental 11-valente (11Pn-PD) que contenía los 10 serotipos de **SYNFLORIX**[®] (junto con el serotipo 3 para el cual la eficacia no fue demostrada) o una vacuna de control (vacuna antihepatitis A) conforme a un esquema de vacunación de 3, 4, 5 y 12-15 meses.

La eficacia de la vacuna 11 Pn-PD frente al primer episodio de OMA de los serotipos de la vacuna fue del 52,6% (IC 95%: 35,0;65,5). Se demostró la eficacia serotipo específica frente al primer episodio de OMA para los serotipos 6B (86,5%, IC 95%: 54,9;96,0), 14 (94,8%, IC 95%: 61,0;99,3), 19F (43,3%, IC 95%: 6,3;65,4) y 23F (70,8%, IC 95%: 20,8;89,2). Para los demás serotipos de la vacuna, el número de casos de OMA fue muy limitado como para permitir que pudiera obtenerse cualquier conclusión con respecto a la eficacia. La eficacia frente a cualquier episodio de OMA debido a cualquier serotipo neumocócico fue del 51,5% (IC 95%: 36,8;62,9). En este estudio no se observó aumento en la incidencia de OMA debida a otros patógenos bacterianos o a otros serotipos no contenidos en la vacuna. La eficacia estimada de la vacuna frente a cualquier episodio clínico de otitis media independientemente de la etiología fue del 33,6% (IC 95%: 20,8;44,3).

La eficacia estimada de la vacuna frente a episodios de otitis media causados por Hi (incluido NTHi) fue del 35,6% (IC 95%: 3,8;57,0) y frente a episodios de otitis media causados únicamente por NTHi fue del 35,3% (IC 95%: 1,8;57,4).

Basándose en el puesteo inmunológico de la respuesta funcional de la vacuna (OPA) de **SYNFLORIX**[®] con la formulación 11-valente usada en POET, se espera que **SYNFLORIX**[®] ofrezca una eficacia protectora similar contra la OMA neumocócica.

En un estudio realizado en el Hospital de Niños Ricardo Gutierrez por E. Lopez y col., se observó que en un total de 1.220 muestras cultivadas de oído medio, los agentes causales más frecuentes en Argentina fueron: *Haemophilus influenzae* no tipificable (NTHi) 47%, *S. pneumoniae* con el 36%, seguido por *M. catarrhalis* y *S. aureus*.

Otro estudio de Otitis Media Aguda realizado por R. Commisso y col. en la ciudad de Córdoba, el *S. pneumoniae* fue observado en el 39,4% de las muestras de oído medio, NTHi 32,7%, seguidos de una coinfección entre *S. pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* 16,4%.

3. Datos de inmunogenicidad adicionales

Esquema primario de 3 dosis

En un total de ocho estudios, realizados en diferentes países europeos, en Chile y en las Filipinas, se ha evaluado la inmunogenicidad de **SYNFLORIX**[®] después de una serie primaria de tres dosis (N = 3.089) conforme a diferentes esquemas de vacunación (6-10-14 semanas, 2-3-4, 3-4-5 ó 2-4-6 meses de edad). En seis estudios clínicos, se administró una cuarta dosis (refuerzo) a 1.976 sujetos.

En el estudio clínico en el que los lactantes fueron vacunados a las 6, 10, 14 semanas, el porcentaje de vacunados con **SYNFLORIX**[®] con concentraciones de anticuerpos $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ y con un título ≥ 8

por OPA quedó en el mismo rango que el porcentaje de los vacunados con la vacuna 7-valente para los siete serotipos en común. Las diferencias observadas en el porcentaje de sujetos con títulos ≥ 8 por OPA fueron inferiores al 5% para todos los serotipos a excepción del 19F (el porcentaje fue más alto en el grupo de **SYNFLORIX**[®]).

En un estudio clínico, se ha demostrado que **SYNFLORIX**[®] puede ser administrada con seguridad como una dosis de refuerzo en el segundo año de vida a niños que hayan recibido 3 dosis primarias de la vacuna 7-valente.

Esquema primario de 2 dosis

En adición al esquema primario de 3 dosis, se evaluó en dos estudios clínicos la inmunogenicidad de **SYNFLORIX**[®] luego de un esquema de vacunación primaria de 2 dosis en sujetos menores de 6 meses de edad.

En el primer estudio, la inmunogenicidad luego de 2 meses de la segunda dosis de **SYNFLORIX**[®] fue comparada con la vacuna 7-valente y el porcentaje de sujetos con una concentración de anticuerpos por ELISA $\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$ estuvo dentro del mismo rango para cada uno de los serotipos comunes a ambas vacunas con la excepción de los serotipos 6B (mayor para **SYNFLORIX**[®]) y 18C (mayor para la vacuna 7-valente). Similarmente, el porcentaje de sujetos que alcanzaron títulos por OPA ≥ 8 estuvo dentro del mismo rango para cada uno de los serotipos comunes a ambas vacunas.

En el segundo estudio, fue comparada la inmunogenicidad luego de dos o tres dosis de **SYNFLORIX**[®]. Aunque no hubo un impacto significativo en los sujetos con concentraciones de anticuerpos $\geq 0,2$ $\mu\text{g/ml}$ (ELISA), se observó un porcentaje más bajo de sujetos con títulos ≥ 8 por OPA para algunos de los serotipos en los sujetos que recibieron inmunización primaria de 2 dosis en comparación con los sujetos inmunizados con 3 dosis. En ambos esquemas, se observó una respuesta de refuerzo indicativa de una exposición inmunológica previa. Luego del refuerzo, se observó un porcentaje más bajo de sujetos con títulos ≥ 8 por OPA en el esquema 2+1 para el serotipo 5 (87,2% para el esquema 2+1 y 97,5% para el esquema 3+1). Aunque la relevancia clínica de estas observaciones se desconoce, la persistencia de la respuesta inmune fue evaluada en un seguimiento de este segundo estudio. En este estudio de seguimiento, la persistencia de anticuerpos a 36-46 meses de edad fue demostrada en sujetos que recibieron 2 dosis (al menos 83,7% de los sujetos permanecieron seropositivos para los serotipos vacunales, es decir, anticuerpos detectables $\geq 0,05$ $\mu\text{g/ml}$). Una dosis única de **SYNFLORIX**[®] administrada durante el cuarto año de vida, como una dosis de desafío, produjo concentraciones medias geométricas (GMCs) de anticuerpos por ELISA mayores a los 7-10 días luego de la vacunación en sujetos que recibieron 2 dosis y 3 dosis comparado con los sujetos no vacunados. Esto fue indicativo de una respuesta inmune anamnésica en sujetos vacunados para todos los serotipos vacunales. La tasa de incremento de GMCs de anticuerpos por ELISA y de títulos medios geométricos (GMTs) por OPA, prevacunación a postvacunación, en sujetos que recibieron 2 dosis fue similar a los sujetos que recibieron 3 dosis.

Un esquema primario de 3 dosis ha mostrado que ofrece una respuesta más alta contra la proteína D comparado con el esquema primario de 2 dosis. Se observó en ambos esquemas una respuesta inmune anamnésica a la proteína D. Sin embargo, se desconoce la relevancia clínica de estas observaciones.

Se desconocen las consecuencias clínicas de una baja respuesta inmune postvacunación primaria y postrefuerzo observada luego del esquema primario de dos dosis.

Asimismo, las respuestas de anticuerpos y la evidencia de actividad OPA se han observado frente a serotipos relacionados con la vacuna (6A y 19A).

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.

En el grupo de 2 a 5 años de edad, en el que los niños recibieron 1 dosis de **SYNFLORIX®**, las GMCs de anticuerpos por ELISA para los serotipos vacunales fueron similares a las alcanzadas luego de un esquema de vacunación de 3 dosis en lactantes, excepto para los serotipos 1, 5, 14 y 23F y para los 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 GMCs 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 de seguridad:

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®** 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 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®**.

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

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® 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®** 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.

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

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

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 en 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 ≥ 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:

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-papera (SRP), vacuna contra la varicela, vacuna conjugada antimeningocócica serogrupo C (conjugados CRM₁₉₇ y 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%). Se desconoce la importancia clínica de esta observación. No se observó interferencia negativa con las vacunas antimeningocócicas conjugadas, independiente de la proteína portadora (conjugados CRM₁₉₇ y TT). Se observó un aumento de las respuestas de anticuerpos frente a los antígenos Hib-TT conjugado, diftérico y tetánico.

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®** 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:

Los estudios clínicos implicaron la administración de aproximadamente 12.800 dosis de **SYNFLORIX®** a aproximadamente 4.500 niños sanos como vacunación primaria. Además, aproximadamente 3.800 niños recibieron una dosis de refuerzo de **SYNFLORIX®** en el segundo año de vida. También se evaluó la seguridad en aproximadamente 200 niños de 2 a 5 años de edad. En todos los ensayos, **SYNFLORIX®** fue administrado concomitantemente con las vacunas recomendadas en la niñez.

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

Se reportó un aumento de reacciones en el sitio de inyección en niños > 12 meses de edad con respecto a las tasas observadas en lactantes durante el esquema primario con **SYNFLORIX®**.

La reactogenicidad 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 después de un 38,3% y de un 52,3% de todas las dosis respectivamente. Después de la vacunación de refuerzo, estas reacciones adversas ocurrieron en un 52,6% y un 55,4% respectivamente. La mayoría de estas reacciones fueron de severidad leve a moderada y fueron de duración limitada.

Las reacciones adversas (para todos los grupos etarios) que se consideraron estar al menos posiblemente relacionadas con la vacunación se clasificaron por frecuencia.

Las frecuencias se reportan como:

Muy comunes: ($\geq 1/10$).

Comunes: ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Poco comunes: ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Raras: ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Trastornos del sistema inmune:

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

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 febriles y no febriles.

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:

Raras: Rash, 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, fiebre $> 40^{\circ}\text{C}$ rectal* (< 2 años de edad), fiebre $> 39^{\circ}\text{C}$ rectal (2 a 5 años de edad).

*reportado después de la vacunación de refuerzo del esquema primario.

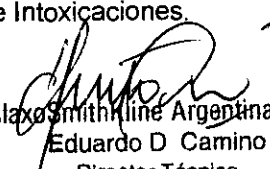
Incompatibilidades:

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.



GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

PRESENTACIÓN:

SYNFLORIX® se presenta en:

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

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.

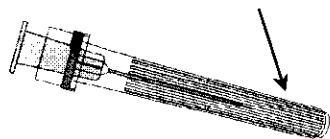
El contenido de la jeringa/frasco ampolla debe inspeccionarse visualmente antes y después de agitarlo para observar la presencia de partículas extrañas y/o de un aspecto físico anormal antes de la administración.

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**

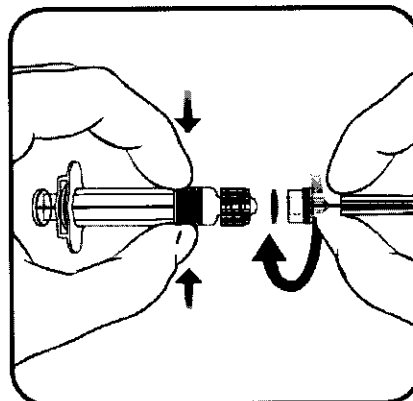
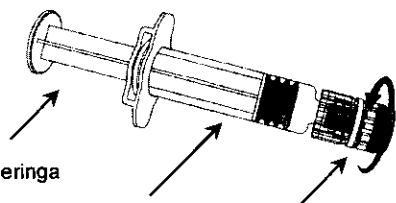
Protector de la aguja

**Jeringa**

Émbolo de la jeringa

Cilindro de la jeringa

Protector de la jeringa



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 trabé. (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.

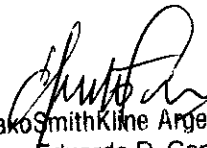
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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.


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

1107



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

GDS03/IPI03

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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado