FICHA TÉCNICA
SYNFLORIX

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA
SYNFLORIX

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA
Vacuna conjugada de polisacárido neumocócico y proteína D de *Haemophilus influenzae* No Tipificable (NTHi)

3. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA
Cada dosis de 0.5 ml contiene:

Polisacárido de *Streptococcus pneumoniae* Serotipos 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 y 23F	1.000 mcg (1)
Polisacárido de *Streptococcus pneumoniae* Serotipo 4	3.000 mcg (1)
Polisacárido de *Streptococcus pneumoniae* Serotipo 18C	3.000 mcg (2)
Polisacárido de *Streptococcus pneumoniae* Serotipo 19F	3.000 mcg (3)

(1) Conjugado a la proteína D derivada de *Haemophilus influenzae* No Tipificable 9-16 mcg.
(2) Conjugado a toxoide tetánico 5-10 mcg.
(3) Conjugado a toxoide diftérico 3-6 mcg.

4. FORMA FARMACÉUTICA
Suspensión.

5. DATOS CLÍNICOS

5.1. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Inmunización activa de lactantes y niños a partir de las 6 semanas hasta 5 años de edad contra la enfermedad causada por los serotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F y el serotipo con reacción cruzada 19 A de la vacuna contra Streptococcus pneumoniae (incluyendo sepsis, meningitis, neumonía, bacteremia y otitis media aguda) y contra la otitis media aguda causada por Haemophilus influenzae No Tipificable.

5.2. POSOLOGÍA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Lactantes a partir de 6 semanas hasta 6 meses de edad:
Serie primaria de 3 dosis
Se recomendada una serie de inmunización de 4 dosis, cada una de 0.5 ml para garantizar una protección óptima: 3 dosis primarias con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis y una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis primaria. La primera dosis podrá administrarse desde las 6 semanas de edad y la dosis de refuerzo desde los 9 meses de edad en adelante (véase Farmacodinamia).

FICHA TÉCNICA
SYNFLORIX

Serie primaria de 2 dosis
De manera alternativa, cuando Synflorix® se administre como parte de un programa de inmunización infantil de rutina, podrá administrarse una serie de 3 dosis, cada una de 0.5 ml: 2 dosis primarias administradas con diferencia de 2 meses y una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis primaria . La primera dosis podrá administrarse desde las 6 semanas de edad y la dosis de refuerzo desde loa 9 meses de edad en adelante (véase Farmacodinamia)

Lactantes prematuros nacidos después de al menos 27 semanas de gestación
Se recomienda una serie de inmunización de 4 dosis, cada una de 0.5ml cada una: 3 dosis primarias; la primera de las dosis se administra generalmente a los 2 meses de edad, y las dosis sucesivas se administran a intervalos de al menos 1 mes con una dosis de refuerzo al menos 6 meses después de la última dosis primaria (véase Farmacodinamia)

Lactantes y niños mayores no vacunados previamente:
- **Edad entre 7 y 11 meses**: 2 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 después de la última dosis del esquema primario
- **Edad entre 12 meses y 5 años**: 2 dosis de 0.5 mL con un intervalo de al menos 2 meses entre las dosis.

Poblaciones especiales
En individuos con condiciones subyacentes que los predisponen a padecer una enfermedad neumocóccica invasiva (como infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), anemia drepanocítica (sickle cell disease, SCD) o una disfunción esplénica) se puede administrar Synflorix de acuerdo con los esquemas mencionados anteriormente, con la excepción de que un esquema de 3 dosis se debe administrar como una vascuna principal en lactantes que comienzan con las vacunas desde las 6 semanas a los 6 meses de edad (véase advertencias y precauciones y Farmacodinamia).
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. Los sitios de administración preferidos son la cara anterolateral del muslo en los lactantes o el músculo deltoides de la parte superior del brazo en los niños.

5.3. CONTRAINDICACIONES

Synflorix® no deberá administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la vacuna.

5.4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO.

Es una buena práctica clínica que la vacunación sea precedida por una revisión del historial médico (especialmente en lo que se refiere a vacunaciones previas y la posible ocurrencia de eventos indeseables) y un examen médico.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener prontamente disponible tratamiento médico apropiado y supervisión para el caso poco común de presentarse un episodio anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Al igual que con otras vacunas, la administración de Synflorix® deberá posponerse en sujetos que padezcan de una enfermedad febril severa aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, como un resfriado, no deberá ser causa del aplazamiento de la vacunación.

Synflorix® no deberá administrarse por vía intravascular o intradérmica bajo ninguna circunstancia. No se dispone de datos sobre la administración subcutánea de Synflorix®.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Como para otras vacunas de administración intramuscular, deberá tenerse precaución al administrarse Synflorix® a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, ya que podría ocurrir sangrado tras una administración intramuscular a 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 HiNT), la inmunización con Synflorix® no sustituye a la inmunización de rutina con las vacunas antidiftérica, antitetánica o contra Haemophilus influenzae tipo B. Asimismo deberán seguirse las recomendaciones oficiales para las inmunizaciones contra la difteria, tétanos e Hib.

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

Se dispone de los datos de seguridad e inmunogenicidad para lactantes y niños infectados por VIH con SCD y niños con disfunción esplénica (véase reacciones adversas y Farmacodinamioa). No se dispone de datos de seguridad e inmunogenicidad de Synflorix para individuos de otros grupos específicos de individuos inmunocomprometidos y se debe considerar la vacunación caso por caso.

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 SCD, asplenia, infección por VIH, enfermedad crónica o aquellos que estén bajo otras condiciones de inmunocompromiso), deberá administrarse

la serie de vacunación de Synflorix apropiada para la edad (véase posología y administración). El uso de la vacuna neumocóccica conjugada no sustituye el uso de las vacunas de polisacárido neumocóccico 23 valente, que se debe administrar de acuerdo con las recomendaciones locales en estos niños.

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 post-vacunación. 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 una monitorización respiratoria durante 48-72 h cuando se administre la serie de inmunización primaria 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 debe ser omitida o retrasada.

5.5. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Synflorix® puede administrarse concomitantemente con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o de combinación [incluyendo DTPa-HBV-IPV/Hib y DTPw-HBV/Hib]: vacuna antidiftérica- antitetánica-antipertussis acelular (DTPa), vacuna antihepatitis B (HBV), vacuna antipoliomielítica inactivada (IPV), vacuna contra el Haemophilus influenzae tipo b (Hib), vacuna antidiftérica-antitetánica- antipertussis a base de células completas (DTPw), vacuna contra el sarampión-parotiditis-rubéola (MMR), vacuna contra la varicela, vacuna conjugada antimeningocócica serogrupo C (conjugados CRM197 y TT),vacuna conjugada antimenongocócica de serogrupoa A, C, W-135 e Y (MenACWY-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, (oscilando la seroprotección entre 78% y 100%) y cuando la vacuna MenACWY-TT se coadministró con una dosis de refuerzo de Synflorix® después de la serie primaria de 3 dosis (concentraciones medias geométricas (GMC) de anticuerpois y los títulos medios geométricos de anticuerpos por ensayo opsonofagocítico (GMT por OPA) eran más bajos sólo para el serotipo 18 C neumocóccico). Se observó un aumento de las respuestas de anticuerpos frente a los antígenos Hib-TT conjugados, al toxoide diftérico y al toxoide tetánico. Se desconoce la relevancia clínica de las observaciones mencionadas

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

5.6. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No se dispone de datos suficientes.

FICHA TÉCNICA
SYNFLORIX

5.7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA 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.

5.8. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR O UTILIZAR MÁQUINAS

No procede

5.9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Los estudios clínicos implicaron la administración de aproximadamente 64.000 dosis de Synflorix® a aproximadamente 22.500 niños sanos y 137 lactantes prematuros como vacunación primaria. Aproximadamente 19.500 niños sanos y 116 lactantes prematuros recibieron una dosis de refuerzo de Synflorix® en el segundo año de vida. Asimismo se evaluó la seguridad en aproximadamente 400 niños de entre 2 y 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 de la serie de vacunación primaria.
La reactogenicidad fue mayor en los niños que recibieron las vacunas antipertussis a base de células completas concomitantemente.

Las reacciones adversas reportadas (para todos los grupos etarios) se enlistan de acuerdo a la siguiente frecuencia: Muy comunes:(≥ 1/10), Comunes:(≥1/100 a <1/10), Poco comunes:(≥1/1,000 a <1/100), Raras:(≥1/10,000 a <1/1,000) <, muy raras (<1/10000)..

Frecuencia	Reacciones adversas
Reacciones adversas notificadas también después de la vacunación de refuerzo de la serie primaria y/o vacunación de rescate.	
Comunes	Fiebre ≥38 °C rectal (entre 2 y 5 años de edad)
Poco comunes	Reacciones en el sitio de inyección[2] como prurito, inflamación difusa de la extremidad que ha recibido la inyección, que a veces afecta a la articulación adyacente; fiebre >40 °C rectal (edad <2 años); cefalea, náuseas y fiebre >39 °C rectal (entre 2 y 5 años de edad)
Experiencia de poscomercialización	
Raras	Episodio de hipotonía-hiporrespuesta
Muy raras	Anafilaxia
	eccema), convulsiones (incluidas convulsiones febriles), urticaria[2].
Muy raras	Angioedema, enfermedad de Kawasaki

(1) Poco común luego de la vacunación de rescate en niños de 12 a 23 meses de edad.
(2) Luego de la vacunación de refuerzo, los niños >12 meses de edad son más propensos a presentar reacciones en el sitio de inyección, encomparación con los lactantes durante la serie primaria.

Se evaluo la seguridad de Synflorix en 83 lactantes con VIH positivo, 101 latantes con VIH negativo nacidos de madres con VIH positivo y 150 niños con SCD. Los resultados sugieren una reactividad y perfil de seguridad de Synflorix similares entre estos grupos de riesgo y niños saludables.

6. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.

6.1. Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: vacunas neumocócicas, código ATC: J07AL52

Eficacia y efectividad en ensayos clínicos

En un ensayo clínico en fase III/IV a gran escala, doble ciego, controlado, aleatorizado por grupos llevado a cabo en Finlandia (FinIP), los niños recibieron vacunas Synflorix o de control conforme al esquema infantil 3 + 1 o 2+ 1 (3, 4, 5 meses de edad o 3-5 meses con un refuerzo a los 11 meses). En las cohortes de rescate, los niños entre 7 y 11 meses de ead o a los12 a 18 meses de edad recibieron Synflorix o una vacuna control en la primera dosis de vacuna de acuerdo con un esquema de vacunación apropiado para la edad de Synflorix.

En un ensayo clínico en fase III, doble ciego, aleatorizado, a gran escala (estudio clínico de otitis media y neumonía [COMPAS]), se evaluaron lactantes de 6 a 16 semanas de edad que recibieron Synflorix® o una vacuna control conforme al esquema 3+1 (2, 4 - 6 meses de edad, con un refuerzo a los 15 y 18 meses).

1.1 Enfermedad neumocócica invasiva (IPD)

Cohorte de lactantes menores de 7 meses de edad en el momento de la inclusión
Se demostró la efectividad (en FinIP) o la eficacia (en COMPAS) de la vacuna en la prevención de la ENI confirmada por cultivo debida a los serotipos de neumococo vacunales (Tabla 1)
.

Tabla 1: Prevención de la ENI en lactantes que recibieron al menos una dosis de Synflorix® (cohorte total de lactantes vacunados)

FICHA TÉCNICA
SYNFLORIX

Tipo de ENI	FinIP					COMPAS		
	Cant. de casos			EV (IC del 95%)		Cant. de casos		EV (IC del 95%)
	Synflorix Esquema 3 + 1	*Synflorix* Esquema 2 + 1	Control[2]	Esquema 3 + 1	Esquema 2 + 1	Synflorix Esquema 3 + 1	Control	Esquema 3 + 1
	N 10.273	N 10.054	N 10.200			N 11.798	N 11.799	
Serotipo vacunal[1]	0	1	12	100%[3] (82,8; 100)	91,8%[4] (58,3; 99,6)	0	18	100% (77,3; 100)
Serotipo 6B	0	0	5	100% (54,9; 100)	100% (54,5; 100)	0	2	-
Serotipo 14	0	0	4	100% (39,6; 100)	100% (43,3; 100)	0	9	100% (49,5; 100)
Cualquier serotipo	0	2	14	100%[5] (85,6; 100)	85,8%[5] (49,1; 97,8)	7	21	66,7% (21,8; 85,9)

ENI Enfermedad neumocócica invasiva
EV Efectividad (FinIP) o eficacia (COMPAS) vacunales
N Número de sujetos por grupo; IC: intervalo de confianza
(1) En FinIP, los demás serotipos de la vacuna que provocaron IPD fueron 7F (1 caso en los grupos 2 + 1 con Synflorix®), 18C, 19F y 23F (1 caso de cada uno en los grupos de control). En COMPAS, también se detectaron los serotipos 5 (2 casos), 18C (4 casos) y 23F (1 caso) en el grupo de control, además de los serotipos 6B y 14.
(2) Se agruparon los 2 grupos de los grupos de control de lactantes.
(3)Valor p <0,0001.
(4)Valor p = 0,0009.
(5)El 93,0% (IC del 95%: 74,9 98,9%; 2 casos en comparación con 14 casos) independientemente del esquema primario.

Cohortes de rescate
Entre los 15.447 niños que se encontraban en las cohortes de vacunación de rescate, no se observaron casos de IPD confirmados por cultivo en los grupos de Synflorix® mientras que se observaron 7 casos de IPD en los grupos de control (de 2 a 5 casos en la cohorte de 7 a 11 meses de edad y de 12 a 18 meses de edad respectivamente).

1.2 Neumonía
Se demostró la eficacia vacunal de Synflorix® frente a la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) probablemente bacteriana en la cohorte de acuerdo al protocolo (ATP) (inmunizada con al menos una serie primaria de 3 dosis) como objetivo principal del estudio COMPAS durante un seguimiento de 38 meses a partir del inicio del estudio: 22,0% (IC del 95%: 7,7; 34,2); valor p ≤0,002; 240 casos/10.295 sujetos en el grupo de Synflorix® en comparación con 304 casos/10.201 sujetos en el grupo de control.

La eficacia de la vacuna frente a la NAC con consolidación alveolar o derrame pleural fue del 25,7% (IC del 95%: 8,4; 39,6) y frente a la sospecha clínica de NAC derivado a radiografía fue del 6,7% (IC del 95%: 0,7; 12,3).
Durante un período de observación más prolongado de 48 meses a partir del inicio del estudio, la eficacia vacunal frente a la NAC probablemente bacteriana fue del 18,2% (IC del 95%: 4,1; 30,3), frente a la NAC con consolidación alveolar o derrame pleural fue del 22,4% (IC del 95%: 5,7; 36,1), y frente a la sospecha clínica de NAC derivada a radiografía fue del 7,3% (IC del 95%: 1,6; 12,6).

FICHA TÉCNICA
SYNFLORIX

En el estudio FinIP, la efectividad de la vacuna en la reducción de casos de neumonía diagnosticada en el hospital fue de 26,7 % (IC del 95 %: 4,9; 43,5) en el esquema infantil 3+1 y de 29,3 % (IC del 95 %: 7,5; 46,3) en el esquema infantil 2+1. Para la vacunación de rescate, la efectividad de la vacuna fue de 33,2 % (IC del 95 %: 3,0; 53,4) en la cohorte de 7 a 11 meses y de 22,4 % (IC del 95 %: -8,7; 44,8) en la cohorte de 12 a 18 meses

1.3 Otitis media aguda (OMA)

Tabla 2: Eficacia vacunal frente a la OMA(1) en COMPAS (ATP(2): 5989 sujetos)

Tipo o causa de OMA	Eficacia vacunal	IC del 95%
OMA clínica independientemente de la etiología	16,1%	-1,1; 30,4(3)
Cualquier serotipo de neumococo	56,1%	13,4; 77,8
10 serotipos de neumococos vacunales	67,1%	17,0; 86,9
Serotipos de neumococos relacionados con la vacuna	25,7%	-232,2; 83,4
Serotipos de neumococos no vacunales/relacionados con la vacuna	25,7%	-231,9; 83,4
HiNT	15,0%	-83,8; 60,7

IC Intervalo de confianza
(1) Primer episodio
(2) Período de seguimiento por un máximo de 40 meses luego de 2 semanas de haber administrado la tercera dosis primaria
(3) Sin significación estadística según los criterios predefinidos (p unilateral = 0,032). Sin embargo, en la cohorte TVC, la eficacia vacunal frente a los episodios clínicos de OMA fue del 19% (IC del 95%: 4,4; 31,4).

Tabla 3: Eficacia vacunal frente a la OMA(1) en POET (ATP(2): 4907 sujetos):

Tipo o causa de AOM	Eficacia de la vacuna	IC del 95%
AOM clínica independientemente de la causa	33,6 %	20,8; 44,3
Cualquier serotipo de neumococo	51,5%	36,8; 62,9
10 serotipos de neumococos en común con ***Synflorix***	67,9%	53,0; 78,1
Serotipos de neumococos relacionados con la vacuna	65,5%	22,4; 84,7
Serotipos de neumococos no vacunales/sin relación con la vacuna	8,5%	-64,2; 49,0
NTHi	35,3%	1,8; 57,4

IC Intervalo de confianza
(1) En otro ensayo doble ciego, aleatorizado, a gran escala (POET) efectuado en la República Checa y en Eslovaquia, los lactantes recibieron una vacuna 11 valente en investigación (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, conforme a un esquema de vacunación de 3, 4, 5 y 12 15 meses.
(2) Todos los episodios.
(3) Período de seguimiento por un máximo de 24 meses luego de 2 semanas de haber administrado la tercera dosis primaria

No se observó aumento en la incidencia de OMA por los serotipos no vacunales/ no relacionados con la vacuna, ni a causa de otros patógenos bacterianos, en ninguno de los dos ensayos COMPAS (sobre la base de los pocos casos informados) o POET.

Efecto en prescripciones de medicamentos antimicrobianos
En la cohorte total de lactantes vacunados en FinIP, la vacunación con Synflorix® redujo las prescripciones de amoxicilina de uso ambulatorio, el antibiótico que se prescribe con mayor frecuencia para AOM, 7,9 % (IC del 95 %: 2,0; 13,4) en el esquema 3+1 y 7,5 % (IC del 95 %: 0,9; 13,6) en el esquema 2+1. En los grupos de Synflorix®, hubo una tendencia hacia la reducción de todas las prescripciones de medicamentos antimicrobianos de uso ambulatorio y en las prescripciones de medicamentos antimicrobianos recomendados generalmente para otitis media e infecciones respiratorias.

1.4 Impacto en el estado de portador nasofaríngeo (PNF)
Se evaluó el efecto de Synflorix® en el PNFen el estudio anidado de FinIP (5092 sujetos) y en COMPAS (1921 sujetos). En ambos estudios, Synflorix® redujo significativamente el estado de portador del tipo vacunal (serotipos combinados, y 6B, 19F y 23F individuales), con una tendencia a aumentar después de la vacunación de refuerzo en el PNF de tipo no vacunal/no relacionado con la vacuna, lo que ocasionó una disminución neta en el estado de portador de neumococos en general. En el estudio anidado, también se observó una reducción significativa para el serotipo vacunal 14 y para el serotipo con reacción cruzada 19A.

En un estudio clínico que evaluó el NPC en lactantes con VIH positivo (VIH+/+, N = 83) y en lactantes con VIH negativo hijos de madres con VIH positivo (VIH+/-, N = 101), la exposición al VIH o a la infección no pareció alterar el efecto de Synflorix sobre el estado de portador de neumococo cuando se compara con el efecto en lactantes con VIH negativo hijos de madres con VIH negativo (VIH+/-, N = 101),

2. Efectividad en la vigilancia poscomercialización
En Brasil, Synflorix® se introdujo en el programa nacional de inmunización (PNI) en marzo de 2010, usando un esquema 3+1 en infantes con una campaña de recuperación en niños de hasta 2 años de edad. Con base en casi 3 años de vigilancia tras la introducción de Synflorix®, un estudio de casos-y controles pareados reportó una reducción significativa en los cultivos o en la ENI confirmada por PCR debido a cualquier serotipo vacunal (83.8% (IC del 95%: 65.9; 92.3)) al igual que ENI debida al serotipo 19A (82.2% (IC del 95%: 10.7; 96.4)).
En Finlandia, Synflorix® se introdujo en el PNI en septiembre de 2010, con un esquema 2+1 en infantes sin campaña de recuperación. Se evaluó la reducción relativa de la tasa de incidencia de ENI en niños ≤ 5 años de edad durante los 3 primeros años después de la introducción del PNI. La comparación de antes y después del PNI sugiere una reducción significativa en la incidencia de cualquier ENI confirmado por cultivo (80% (IC del 95%: 72; 85)), de ENI por cualquier serotipo vacunal (92% (IC del 95%: 86; 95)) y de ENI debida al serotipo 19A (62% (IC del 95%: 20;85)).
En Quebec, Canadá, se incluyó Synflorix® en el programa de inmunización infantil (2 dosis primarias a infantes menores de 6 meses de edad y una dosis de refuerzo a los 12 meses) tras 4.5 años de usar la Vacuna Neumocócica Conjugada 7 valente (VNC).
Basándose en el año y medio años de vigilancia tras la introducción de Synflorix®, con una cubertura superior al 90% en el grupo de edad elegible para la vacuna, se observó una disminución en la incidencia de IPD debida a

serotipos vacunales (en gran medida por los cambios en la enfermedad por serotipo 7F) sin un incremento concomitante en la incidencia de IPD por serotipo no vacunal, lo que conllevó a una reducción general en la incidencia de IPD en el grupo de edad diana en comparación con la incidencia reportada durante el periodo precedente.

3. Datos de inmunogenicidad

3.1 No inferioridad inmunitaria frente a la vacuna VNC 7 valente

En un ensayo de comparación directa con la VNC 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 por ELISA (es decir, 0,2 µg/ml) un mes después de la tercera dosis de Synflorix®, en comparación con un 79,0% y un 94,1% respectivamente, después de 3 dosis de VNC 7 valente. No está clara la relevancia clínica de estas diferencias, ya que un estudio clínico reveló que Synflorix® era eficaz frente a la ENI causada por el serotipo 6B (véase la Tabla 1).

El porcentaje de vacunados que alcanzaron el umbral para los serotipos 1, 5 y 7F en Synflorix® fue por lo menos tan bueno como la respuesta de VNC 7 valente en conjunto frente a los 7 serotipos comunes.

La proporción de sujetos con respuestas funcionales de anticuerpos (títulos por OPA $\geq$ 8) a todos los serotipos incluidos en cada vacuna fue alta (>87,7%), a excepción del serotipo 1 para Synflorix® luego de la vacunación primaria (65,7%).

Se demostró la memoria inmunitaria para todos los serotipos de la vacuna después de la dosis de refuerzo en el segundo año de vida

También se ha demostrado que Synflorix® induce una respuesta immune al serotipo 19A de reacción cruzada con un incremento de 6.1 veces en GMC y GMT por OPA observado 1 mes después de una dosis de refuerzo y comparado con concentraciones previas al refuerzo.

3.2. Inmunogenicidad en lactantes de 6 semanas a 6 meses de edad

En estudios clínicos, se evaluó la inmunogenicidad de Synflorix luego de una serie primaria de 2 o 3 dosis conforme a diferentes esquemas (6-10-14 semanas, 2-4, 3-5 meses de edad o 6-10-14 semanas, 2-3-4, 3-4-5, 2-4- 6 meses de edad) y luego de una dosis de refuerzo administrada al menos 6 meses después de la ´última dosis primaria y desde los 9 meses de edad en adelante.

En un estudio clínico se evaluó la inmunogenicidad después de 2 o 3 dosis de Synflorix®. Aunque no hubo una diferencia significativa entre los dos grupos en los porcentajes de los sujetos que alcanzaron un umbral de anticuerpos por ELISA, se observó un porcentaje más bajo de sujetos que alcanzó el umbral por OPA para algunos de los serotipos vacunales al igual que para el serotipo 19 A de reacción cruzada en los sujetos que recibieron inmunización primaria de 2 dosis. En ambos esquemas, se observó una respuesta de refuerzo indicativa de una exposición inmunológica previa para cada serotipo vacunal y serotipo 19 A.

Se demostró que un esquema primario de 3 dosis produce una respuesta más elevada contra la proteína D comparado con el esquema primario de 2 dosis. Sin embargo, la relevancia clínica de esta observación todavía se desconoce.

FICHA TÉCNICA
SYNFLORIX

Un estudio en Sudáfrica evaluó la inmunogenicidad de Synflorix administrado como una dosis de ¿refuerzo entre los 9 y 10 meses después de una serie de 3 dosis (6-10-14 semanas de edad) o de 2 dosis (6-14 semanas de edad). La dosis de refuerzo indujo aumentos marcados inducidos en los GMC de anticuerpos y GMT por OPA para cada serotipo de la vacuna y el serotipo 19ª en ambos grupos, lo que indica una exposición inmunológica

Memoria inmunitaria
Después de una sola dosis de reto de Synflorix® administrada durante el 4.° año de vida, el factor de aumento de GMC de anticuerpos por ELISA y de la media geométrica de los títulos (GMT) por OPA, de prevacunación a posvacunación, en los sujetos expuestos previamente a 2 y 3 dosis fue semejante e indicó una respuesta inmune anamnésica para todos los serotipos de la vacuna y el serotipo 19 A de reacción cruzada. . Se demostró que se produce respuesta inmune anamnésica frente a la proteína D con ambos esquemas.

3.3 inmunogenicidad en lactantes y niños no vacunados ≥ 7 meses de edad (rescate)
En estudios con niños no vacunados de 7-11 meses de edad (esquema 2+1) y niños de 12 meses a 5 años de edad (esquema de 2 dosis), las GMCs de anticuerpos por ELISA y GMTs por OPA para serotipos vacunales y el serotipo 19A de reacción cruzada fueron similares o más elevados que aquellos inducidos por la serie primaria de 3 dosis en niños. Una respuesta inmune similar se observó para la proteína D en niños de 2 a 5 años de edad y en infantes después de una serie primaria de 3 dosis.

3.4 Inmunogenicidad en infantes prematuros
Se evaluó la inmunogenicidad de Synflorix® en lactantes muy prematuros y lactantes prematuros (periodo de gestación de 27 a 30 semanas y 31 a 36 semanas respectivamente) y lactantes nacidos a término (3 dosis primarias en 2, 4, 6 meses de edad y una dosis de refuerzo a los 15-18 meses de edad).

Después de la primera vacunación, para cada serotipo vacunal la proporción de individuos con concentraciones de anticuerpos por ELISA ≥ 0.20 µg / ml y los títulos por OPA ≥ 8 fue similar independientemente de la madurez. Con respecto a los lactantes nacidos a término, se observó una inmunogenicidad similar en grupos prematuros exceptuando valores menores de GMCs de anticuerpos para serotipos 4, 5, 9V y serotipo 19A de reacción cruzada al igual que valores menores de GMT por OPA para el serotipo 5. Se demostró el desarrollo de memoria inmunitaria para todos los serotipos y el serotipo 19A un mes después de la dosis de refuerzo.

3.5 Inmunogenicidad en poblaciones especiales
En un estudio clínico en Sudáfrica, se administró Synflorix a lactantes VIH+/+ (enfermedad leve o asintomática), VIH+/- y VIH-/- (3 dosis primarias a las 6-10-14 semanas de edad con una dosis de refuerzo a los 9-10 meses de edad). Las comparaciones entre ,los grupos (VIH+/+ y VIH+/- versus VIH-/- sugiere una respuesta inmunológica similar para la mayoría de los serotipos de la vacuna, el serotipo 19ª y la priteína D, excepto una tendencia de una respuesta a OPA posprimaria más baja en el grupo VIH+/+ para la mayoría de los serotipos de la vacuna con relevancia clínica desconocida. Se comprobó una memoria inmunitaria para cada serotipo de la vacuna y serotipo 19A después de la dosis de refuerzo.

Un estudio clínico en Burkina Faso en niños con o sin SCD que recibieron la vacuna según su edad (< 6 meses,

7-11 meses, 12-23 meses de edad) sugiere que la inmunogenicidad de Synflorix no se ve afectada por el SCD.

La inmunogenicidad y seguridad de Synflorix se evaluaron en un número limitado de individuos con asplenia congénita o adquirida, disfunción esplénica o deficiencias complementares: 6 sujetos de 2-5 años y 40 sujetos de 6-17 años de edad (synflorix se recomienda hasta los 5 años). Synflorix se mostró inmunogénico y no se observaron preocupaciones de seguridad en este estudio.

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

6.3 Datos preclínicos sobre seguridad
Un estudio de toxicidad a dosis repetidas de la vacuna conjugada neumocócica en conejos no reveló ninguna evidencia de efectos tóxicos locales o sistémicos significativos.

7. DATOS FARMACÉUTICOS

7.1. LISTA DE ADITIVOS

Cloruro de sodio, agua para inyecciones

7.2. INCOMPATIBILIDADES

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

7.3. PLAZO DE CADUCIDAD

24 meses, debiendo expresar el año con número y el mes con letra. (Fabricante en Francia). 36 meses, debiendo expresar el año con número y el mes con letra (Fabricante en Bélgica).

Synflorix® debe administrarse tan pronto como sea posible una vez retirado del refrigerador. Sin embargo, los datos de estabilidad generados indican que Synflorix® se mantiene estable y puede administrarse cuando la vacuna se ha conservado fuera del refrigerador durante un máximo de 72 horas a una temperatura de entre 8 °C y 25 °C

Una vez abierto el vial multidosis, se recomienda su uso inmediato. Si no se usa inmediatamente, la vacuna debe almacenarse en un refrigerador (entre 2 °C y 8 °C). Si no se usa en el plazo de 6 horas, debe desecharse.

7.4. CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAJE

Consérvese en refrigeración entre 2 °C y 8 °C. No se congele. Protéjase de la luz.

7.5. PRESENTACIONES

Caja con 1 o 10 jeringa(s) prellenada(s) con 1 dosis (0.5 mL) e instructivo anexo.
Caja con 1, 10 o 100 frascos ámpula con 1 dosis (0.5 mL) e instructivo anexo.

7.6. LEYENDAS DE ADVERTENCIA Y PRECAUTORIAS

Léase instructivo anexo.
Agítese antes de usarse.
Deséchese la jeringa después de su uso.
Consérvese en refrigeración entre 2°C y 8°C. No se congele.
Protéjase de la luz.
Su venta requiere receta médica.
No se deje al alcance de los niños.

8. RAZÓN SOCIAL Y DOMICILIO DEL TITULAR DEL REGISTRO

GlaxoSmithKline México, S.A. de C.V.
Calz. México Xochimilco No. 4900, Col. San Lorenzo Huipulco, C.P. 14370, Deleg. Tlalpan, D.F., México.

9. RAZÓN SOCIAL Y DOMICILIO DEL FABRICANTE DEL MEDICAMENTO

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

GlaxoSmithKline Biologicals
637 rue des Aulnois, 59230, Saint-Amand-Les-Eaux, Francia.

10. RAZÓN SOCIAL Y DOMICILIO DEL ACONDICIONADOR

GlaxoSmithKline Biologicals
637 rue des Aulnois, 59230, Saint-Amand-Les-Eaux, Francia.

GlaxoSmithKline Biologicals, S.A.
Parc de la Noire Epine-Rue Fleming 20, Wavre, 1300, Bélgica

GlaxoSmithKline México, S.A. de C.V.
Calz. México Xochimilco No. 4900, Col. San Lorenzo Huipulco, C.P. 14370, Tlalpan, Ciudad de México, México

11. RAZÓN SOCIAL Y DOMICILIO DEL DISTRIBUIDOR

GlaxoSmithKline México, S.A. de C.V.
Calz. México Xochimilco No. 4900, Col. San Lorenzo Huipulco, C.P. 14370, Tlalpan, Ciudad de México, México.

GlaxoSmithKline México, S. A. de C. V. (Almacén)
Autopista México-Querétaro Km 4105 Edif, TR9 Interior 5, Ex Hacienda San Miguel, C.P. 54750, Cuautitlán

Izcalli, México, México

12. NÚMERO DE REGISTRO
087M2009 SSA

13. FECHA DE VIGENCIA
10 de septiembre de 2023

14. FECHA DE LA ÚLTIMA ACTUALIZACIÓN
03 de mayo de 2019

14.1. NÚMERO DE TRÁMITE ASOCIADO A DICHA ACTUALIZACIÓN
163300415C0181