Synflorix
Vacuna conjugada de polisacárido neumocócico y proteína D de *Haemophilus influenzae* No Tipificable (NTHi), adsorbido

NOMBRE DEL MEDICAMENTO}
Synflorix suspensión inyectable en jeringa precargada Synflorix suspensión inyectable
Synflorix suspensión inyectable en envase multidosis (2 dosis)
Synflorix suspensión inyectable en envase multidosis (4 dosis)

Vacuna conjugada antineumocócica de polisacáridos (adsorbida)
COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 dosis (0,5 ml) contiene:

Polisacárido del serotipo neumocócico 11,2	1 microgramo
Polisacárido del serotipo neumocócico 41,2	3 microgramos
Polisacárido del serotipo neumocócico 51,2	1 microgramo
Polisacárido del serotipo neumocócico 6B1,2	1 microgramo
Polisacárido del serotipo neumocócico 7F1,2	1 microgramo
Polisacárido del serotipo neumocócico 9V1,2	1 microgramo
Polisacárido del serotipo neumocócico 141,2	1 microgramo
Polisacárido del serotipo neumocócico 18C1,3	3 microgramos
Polisacárido del serotipo neumocócico 19F1,4	3 microgramos
Polisacárido del serotipo neumocócico 23F1,2	1 microgramo

1 adsorbido en fosfato de aluminio0,5 miligramos de Al3+ en total 2 conjugado con proteína D (derivada de *Haemophilus influenzae* no tipable) como proteína transportadora 9–16 microgramos
3 conjugado con toxoide tetánico como proteína transportadora 5–10 microgramos
4 conjugado con toxoide diftérico como proteína transportadora 3–6 microgramos

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

FORMA FARMACÉUTICA
Suspensión para inyección.
La vacuna es una suspensión turbia de color blanco.
DATOS CLÍNICOS
Indicaciones terapéuticas
Inmunización activa frente a enfermedad invasiva, neumonía y otitis media aguda causada por *Streptococcus pneumoniae* en lactantes y niños a partir de las 6 semanas hasta los 5 años de edad. Ver las secciones 4.4 y 5.1 para información acerca de la protección frente a serotipos neumocócicos específicos.
El empleo de Synflorix se debe determinar de acuerdo con las recomendaciones oficiales, teniendo en cuenta el impacto sobre las enfermedades neumocócicas en los diferentes grupos de edad así como la variabilidad epidemiológica en las diferentes áreas geográficas.
Posología y forma de administración
Posología
Las pautas de inmunización con Synflorix deben basarse en las recomendaciones oficiales.
Se recomienda que los sujetos que hayan recibido una primera dosis de Synflorix completen el ciclo completo de vacunación con Synflorix.
Lactantes de 6 semanas a 6 meses de edad
Pauta de primovacunación de tres dosis
La pauta de inmunización recomendada para asegurar una protección óptima consiste en cuatro dosis, cada una de 0,5 ml. La pauta de primovacunación en lactantes consiste en tres dosis, siendo la primera dosis administrada habitualmente a los 2 meses de edad con un intervalo de, al menos, un mes entre las dosis. La primera dosis se puede administrar a partir de las 6 semanas de edad. Se recomienda una dosis de recuerdo (cuarta) al menos seis meses después de la última dosis de primovacunación, y se podría administrar a partir de los 9 meses de edad (preferiblemente entre los 12 y los 15 meses de edad) (ver las secciones 4.4 y 5.1).
Pauta de primovacunación de dos dosis
Como alternativa, cuando Synflorix se administra como parte de un programa rutinario de inmunización infantil, se puede utilizar una pauta de inmunización de tres dosis, cada una de 0,5 ml. La primera dosis se podría administrar a partir de las 6 semanas de edad, y la segunda dosis, dos meses más tarde. Se recomienda una dosis de recuerdo (tercera) al menos seis meses después de la última dosis de primovacunación, y se podría administrar a partir de los 9 meses de edad (preferiblemente, entre los 12 y los 15 meses de edad) (ver sección 5.1).
Recién nacidos prematuros (nacidos entre las semanas 27–36 de gestación)
En lactantes prematuros de al menos 27 semanas de gestación, la pauta de inmunización recomendada consiste en cuatro dosis, de 0,5 ml cada una. La pauta de primovacunación consiste en tres dosis. La primera dosis se administra a los dos meses de edad y las siguientes con un intervalo de al menos un mes entre las dosis. Se recomienda una dosis de recuerdo (cuarta) al menos seis meses después de la última dosis de primovacunación (ver las secciones 4.4 y 5.1).
Lactantes y niños ≥ 7 meses de edad no vacunados
- Lactantes de 7–11 meses de edad: la pauta de vacunación consiste en dos dosis de 0,5 ml con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. Se recomienda una dosis de recuerdo (tercera) en el segundo año de vida con un intervalo de al menos 2 meses después de la última dosis primaria.
- Niños de 12 meses –5 años de edad: la pauta de vacunación consiste en dos dosis de 0,5 ml con un intervalo de al menos 2 meses entre las dosis.

Poblaciones especiales
En sujetos con condiciones subyacentes que los predisponen a enfermedad neumocócica invasiva (como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la anemia falciforme o la disfunción esplénica), se puede administrar Synflorix de acuerdo a las pautas mencionadas anteriormente. Sin embargo, se debe seguir una pauta de 3 dosis para la primovacunación de aquellos lactantes que comiencen la vacunación desde las 6 semanas hasta los 6 meses de edad (ver las secciones 4.4 y 5.1).
Población pediátrica
No se han establecido la seguridad y eficacia de Synflorix en niños a partir de 5 años.
Uso de Synflorix con otras vacunas conjugadas antineumocócicas
Se dispone de datos clínicos limitados sobre el uso de Synflorix y la vacuna conjugada antineumocócica 13-valente (PCV13) en el ciclo de inmunización de un sujeto (ver sección 5.1).
Forma de administración
La vacuna se debe administrar por vía intramuscular. Las zonas preferidas para la administración son la cara anterolateral del muslo en lactantes o el músculo deltoides en la parte superior del brazo en niños pequeños.
Contraindicaciones
Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a alguna de las proteínas transportadoras.
Como con otras vacunas, se debe posponer la administración de Synflorix en sujetos que padezcan enfermedades febriles graves y agudas. Sin embargo, la presencia de una infección leve, como un resfriado, no debe provocar el retraso de la vacunación.
Advertencias y precauciones
Trazabilidad
Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.
Antes de la inmunización
Como con todas las vacunas inyectables, se debe disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados en el caso poco frecuente de aparición de una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.
Cuando se administre la pauta de inmunización primaria a niños muy prematuros (nacidos ≤ 28 semanas de gestación) y, especialmente, a aquellos con un historial previo de inmadurez respiratoria, se debe considerar tanto el riesgo potencial de apnea como la necesidad de monitorización respiratoria durante 48–72 horas. Puesto que el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de niños, la vacunación no se debe ni impedir ni retrasar.
Synflorix no se debe administrar, bajo ninguna circunstancia, por vía intravascular o intradérmica. No se dispone de datos sobre la administración de Synflorix por vía subcutánea.
En niños a partir de 2 años de edad, después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir un síncope (desfallecimiento) como una reacción psicógena a la inyección de la aguja. Es importante que se disponga de procedimientos para evitar daños causados por las pérdidas de conocimiento.
Al igual que con otras vacunas administradas por vía intramuscular, Synflorix se debe administrar con precaución en personas con trombocitopenia o con trastornos hemorrágicos, ya que en estos pacientes puede producirse hemorragia tras la administración intramuscular.
Información sobre la protección conferida por la vacuna
También se deben seguir las recomendaciones oficiales para la inmunización frente a difteria, tétanos y Haemophilus influenzae tipo b.
No hay evidencia suficiente de que Synflorix proporcione protección frente a serotipos neumocócicos no contenidos en la vacuna excepto frente al serotipo 19A que presenta reacción cruzada (ver
sección 5.1) o frente a Haemophilus influenzae no tipable. Synflorix no proporciona protección frente a otros microorganismos.
Como con cualquier vacuna, es posible que Synflorix no proteja a todos los individuos vacunados frente a la enfermedad neumocócica invasiva, la neumonía o la otitis media causada por los serotipos neumocócicos de la vacuna y el serotipo 19A que presenta reacción cruzada. Además, dado que la otitis media y la neumonía están causadas por diversos microorganismos y otros serotipos de Streptococcus pneumoniae no incluídos en la vacuna, se espera que la respuesta global frente a estas enfermedades sea limitada y sustancialmente más baja que la obtenida frente a la enfermedad invasiva causada por los serotipos vacunales y el serotipo 19A (ver sección 5.1).
En los ensayos clínicos, Synflorix indujo una respuesta inmune frente a los diez serotipos incluidos en la vacuna, pero la magnitud de las respuestas fue variable entre los serotipos. La respuesta inmune frente a los serotipos 1 y 5 fue más baja en magnitud que la respuesta frente a los otros serotipos vacunales. Se desconoce si esta respuesta inmune más baja frente a los serotipos 1 y 5 tendrá como resultado una eficacia protectora menor frente a la enfermedad invasiva, la neumonía o la otitis media causada por estos serotipos (ver sección 5.1).
Los niños deben recibir la pauta posológica de Synflorix adecuada para su edad en el momento de la vacunación (ver sección 4.2).
Tratamiento inmunosupresor e inmunodeficiencia
Los niños con alguna inmunodeficiencia, ya sea debida al uso de un tratamiento inmunosupresor, a un defecto genético, a una infección por el VIH, a una exposición prenatal, a un tratamiento antirretroviral y/o al VIH o a otras causas, pueden desarrollar una menor respuesta de anticuerpos a la vacunación.
Se dispone de datos de seguridad e inmunogenicidad en lactantes infectados por el VIH (asintomáticos o con síntomas leves de acuerdo a la clasificación de la OMS), lactantes VIH negativos nacidos de madres VIH positivas, niños con anemia falciforme y niños con disfunción esplénica (ver las secciones 4.8 y 5.1). No se dispone de datos de seguridad e inmunogenicidad con Synflorix en individuos de otros grupos inmunocomprometidos específicos y la vacunación se debe valorar de forma individual (ver sección 4.2).
El uso de la vacuna conjugada antineumocócica no reemplaza el uso de las vacunas antineumocócicas polisacáridas 23-valentes en niños ≥ 2 años de edad con enfermedades (tales como anemia falciforme, asplenia, infección por el VIH, enfermedad crónica o aquellos que posean alguna otra condición de inmunodeficiencia) que les suponga un mayor riesgo de padecer enfermedad invasiva por Streptococcus pneumoniae. Siempre que esté recomendado, los niños en riesgo de ≥ 24 meses de edad y que ya hayan sido primovacunados con Synflorix deben recibir la vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente. El intervalo entre la administración de la vacuna conjugada antineumocócica (Synflorix) y de la vacuna polisacárida antineumocócica 23-valente no debe ser menor de 8 semanas. No hay datos disponibles que indiquen si la administración de la vacuna polisacárida antineumocócica a niños primovacunados con Synflorix puede dar lugar a hiporreactividad a dosis posteriores de polisacaricárido neumocócico o a la vacuna antineumocócica conjugada.
Uso profiláctico de antipiréticos
La administración profiláctica de antipiréticos antes o inmediatamente después de la administración de la vacuna puede reducir la incidencia y la intensidad de las reacciones febriles postvacunación. Los datos clínicos generados con paracetamol e ibuprofeno sugieren que el uso profiláctico de paracetamol podría reducir la tasa de fiebre, mientras que el uso profiláctico de ibuprofeno mostró un efecto limitado en la reducción de la tasa de fiebre. Los datos clínicos sugieren que el paracetamol podría reducir la respuesta inmune frente a Synflorix. Sin embargo, se desconoce la relevancia clínica de esta observación.
Se recomienda la administración profiláctica de antipiréticos:
- a todos los niños a los que se administre Synflorix de manera simultánea con vacunas de tos ferina de células enteras debido a una tasa superior de reacciones febriles (ver sección 4.8).
- a niños con convulsiones o con antecedentes de convulsiones febriles.

Se debe iniciar el tratamiento antipirético de acuerdo con las guías terapéuticas locales.
Contenido en sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".
Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
Uso con otras vacunas
Synflorix puede administrarse de forma simultánea con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o combinadas [incluyendo DTPa-VHB-IPV/Hib y DTPe-VHB/Hib]: vacuna antidiftérica, antitetánica y antipertussis acelular (DTPa), vacuna antihepatitis B (VHB), vacuna antipoliomielítica inactivada (IPV), vacuna anti *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacuna antidiftérica, antitetánica y antipertussis de célula entera (DTPe), vacuna de virus de sarampión, parotiditis y rubéola (MMR), vacuna antivaricela (V), vacuna conjugada frente a meningococo del serogrupo C (conjugados con CRM197 y TT), vacuna conjugada frente a meningococo de los serogrupos A, C, W-135 e Y (conjugado con TT), vacuna antipoliomielítica oral (OPV) y vacuna antirrotavirus oral. Las diferentes vacunas inyectables, deben administrarse siempre en diferentes lugares de inyección.
Los ensayos clínicos han demostrado que la respuesta inmune y los perfiles de seguridad de las vacunas coadministradas no se vieron afectados, con la excepción de la respuesta al virus de la polio inactivado tipo 2, para el que se observaron resultados inconsistentes en los diferentes estudios (rangos de seroprotección del 78% al 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 recuerdo de Synflorix durante el segundo año de vida a niños primovacunados con 3 dosis de Synflorix, se observó una media geométrica de la concentración de anticuerpos (GMC) y una media geométrica del 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
Como con otras vacunas, cabe esperar que en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor pueda no alcanzarse una respuesta adecuada.
Uso con la administración profiláctica de antipiréticos
Los datos clínicos sugieren que la administración profiláctica de paracetamol, usado para reducir la tasa de posibles reacciones febriles después de la vacunación, podría reducir la respuesta inmune a Synflorix. Sin embargo, se desconoce la relevancia clínica de esta observación. Ver sección 4.4.
Fertilidad, embarazo y lactancia
Synflorix no está destinada para su administración en adultos. No hay datos disponibles de su administración durante el embarazo o la lactancia en humanos, ni de estudios para la reproducción en animales.
Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
No procede.
Reacciones adversas
Resumen del perfil de seguridad
La evaluación de la seguridad de Synflorix se basó en ensayos clínicos que incluyeron la administración de 63.905 dosis de Synflorix a 22.429 niños sanos y a 137 lactantes prematuros como primovacunación. Además, 19.466 niños y 116 lactantes prematuros recibieron una dosis de recuerdo de Synflorix en el segundo año de vida.
También se evaluó la seguridad en 435 niños de 2 a 5 años de edad no vacunados anteriormente, de los cuales 285 sujetos recibieron 2 dosis de Synflorix.
En todos los ensayos clínicos, Synflorix se administró al mismo tiempo que las vacunas recomendadas en la infancia.
Las reacciones adversas más frecuentemente observadas en lactantes después de la primovacunación fueron enrojecimiento en el lugar de la inyección e irritabilidad, que ocurrieron aproximadamente después del 41% y 55% de todas las dosis, respectivamente. Después de la vacunación de recuerdo, las reacciones adversas más frecuentes fueron dolor en el lugar de la inyección e irritabilidad, que ocurrieron aproximadamente en el 51% y 53% respectivamente. La mayor parte de estas reacciones fueron de gravedad leve a moderada y no fueron duraderas.

No se observó un incremento en la incidencia o en la gravedad de estas reacciones adversas con las dosis sucesivas de la serie primaria de vacunación.
La reactogenicidad local de la pauta de primovacunación fue similar en lactantes menores de 12 meses y en niños mayores de 12 meses de edad, con la excepción del dolor en el lugar de la inyección, cuya incidencia se incrementó con la edad: el dolor se notificó en más de un 39% de los lactantes menores de 12 meses y en más de un 58% en los niños mayores de 12 meses de edad.
Después de la vacunación de recuerdo, los niños mayores de 12 meses de edad son más propensos a experimentar reacciones en el lugar de la inyección comparado con las tasas observadas en lactantes durante la primovacunación con Synflorix.
Después de la vacunación de rescate (*catch-up*) en niños de 12 a 23 meses de edad, la urticaria sé notificó con mayor frecuencia (poco frecuente) comparado con las tasas observadas en lactantes durante la vacunación primaria y de recuerdo.
La reactogenicidad fue mayor en niños que recibieron vacunas antipertussis de célula entera de forma concomitante. En un estudio clínico los niños recibieron bien Synflorix (N=603) o bien Prevenar 7- valente (N=203) de forma simultánea con una vacuna que contuviera DTPe. Después del ciclo de primovacunación se notificó fiebre □38 °C y >39 °C en el 86,1% y el 14,7% de los niños que recibieron Synflorix y en el 82,9% y 11,6% de los niños vacunados con Prevenar 7-valente, respectivamente.
En ensayos clínicos comparativos la incidencia de las reacciones adversas locales y generales notificadas dentro de los 4 días siguientes a cada vacunación fueron de la misma magnitud que las observadas después de la vacunación con Prevenar 7-valente.
Tabla de reacciones adversas
Las reacciones adversas (para todos los grupos de edad) se han clasificado por frecuencias.
Las frecuencias se definen como sigue:

Muy frecuentes: (≥1/10)
Frecuentes: (≥1/100 a <1/10)
Poco frecuentes: (≥1/1.000 a <1/100)
Raras: (≥1/10.000 a <1/1.000)
Muy raras: (<1/10.000)
Dentro de cada grupo de frecuencias las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Ensayos clínicos		
Trastorno del sistema inmunológico	Raras	Reacciones alérgicas (tales como eczema, dermatitis alérgica, dermatitis atópica)
	Muy raras	Angioedema
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Apetito disminuido
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Irritabilidad
	Poco frecuentes	Llanto anormal
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Somnolencia
	Raras	Convulsiones (incluyendo convulsiones febriles)
Trastornos vasculares	Muy raras	Enfermedad de Kawasaki
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Apnea en niños prematuros de ≤ 28 semanas de gestación (ver sección 4.4)
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Diarrea, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Erupción
	Raras	Urticaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fiebre ≥ 38°C rectal (en menores de 2 años), dolor, enrojecimiento, hinchazón en la zona de inyección.
	Frecuentes	Fiebre > 39°C rectal (en niños menores de 2 años), reacciones en la zona de inyección, como induración de la zona de inyección
	Poco frecuentes	Reacciones en la zona de inyección, t como hematoma, hemorragia y nódulo
Reacciones adversas notificadas adicionalmente después de la vacunación de recuerdo de la pauta de primovacunación y/o la vacunación de rescate (catch-up):		
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Cefalea (entre 2 y 5 años de edad)
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Náuseas (entre 2 y 5 años de edad)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fiebre ≥38°C rectal (entre 2 y 5 años)
	Poco frecuentes	Fiebre > 40°C rectal (en menores de 2 años), fiebre >39°C rectal (entre 2 y 5 años de edad), reacciones en la zona de inyección, como hinchazón difusa de la extremidad inyectada, que a veces se extiende a la articulación adyacente, prurito
Experiencia poscomercialización		
Trastornos del Sistema inmunológico	Muy raras	Anafilaxia
Trastornos del sistema nervioso	Raras	Episodio de hipotonía-hiporrespuesta

Poblaciones especiales
Se evaluó la seguridad de Synflorix en 83 lactantes VIH positivos (VIH+/+) (asintomáticos o con sintomas leves de acuerdo a la clasificación de la OMS), 101 lactantes VIH negativos nacidos de madres VIH positivas (VIH+/-) y 50 lactantes con anemia falciforme, que recibieron la primovacunación. De ellos, 76, 96 y 49 lactantes, respectivamente, recibieron una dosis de recuerdo. También se evaluó la seguridad de Synflorix en 50 niños con anemia falciforme, comenzándose la vacunación a los 7-11 meses de edad y recibiendo todos ellos la dosis de recuerdo, y en 50 niños con anemia falciforme, comenzándose la vacunación a los 12-23 meses de edad. Los resultados sugieren que el perfil de seguridad y reactogenicidad de Synflorix es comparable entre estos grupos de alto riesgo y niños sanos.
Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.
Sobredosis
No se han notificado casos de sobredosis
PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: vacunas, vacunas antineumocócicas, código ATC: J07AL52
Datos epidemiológicos
Los 10 serotipos neumocócicos incluidos en esta vacuna representan los serotipos que causan la mayoría de las enfermedades en Europa cubriendo aproximadamente entre el 56% y el 90% de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en niños menores de cinco años. En este grupo de edad, los serotipos 1, 5 y 7F representan del 3,3% al 24,1% de las ENI dependiendo del país y del periodo de tiempo estudiado.
La neumonía de diferentes etiologías es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad infantil a nivel mundial. En los estudios prospectivos, se estimó que Streptococcus pneumoniae fue el responsable del 30-50% de los casos de neumonía.
La otitis media aguda (OMA) es una enfermedad frecuente en la infancia con diferentes etiologías. Las bacterias pueden ser responsables del 60-70% de los episodios clínicos de OMA. Los agentes causales más frecuentes de OMA bacteriana en el mundo son Streptococcus pneumoniae y Haemophilus influenzae no tipable (NTHi).
Eficacia y efectividad en ensayos clínicos
En un ensayo clínico a gran escala en Finlandia (FinIP) de fase III/IV, doble ciego, aleatorizado, controlado, los niños fueron divididos de forma aleatoria en 4 grupos de acuerdo con las dos pautas de vacunación infantil [primovacunación con 2 dosis (3, 5 meses de edad) ó con 3 dosis (3, 4, 5 meses de edad) seguida de una dosis de recuerdo a los 11 meses de edad]. Dos de los tres grupos recibieron Synflorix y el tercer grupo recibió vacuna frente a la hepatitis, que se utilizó como control. En las cohortes de rescate (catch-up), los niños entre 7 y 11 meses de edad en el momento de recibir la primera dosis de la vacuna, recibieron Synflorix o la vacuna de la hepatitis B como control de acuerdo con una pauta de primovacunación de 2 dosis seguida de una dosis de recuerdo, y los niños entre 12 y 18 meses de edad en el momento de recibir la primera dosis de la vacuna, recibieron 2 dosis de Synflorix o de la vacuna de la hepatitis A como control. El seguimiento medio a partir de la primera vacunación fue de 24 a 28 meses para la enfermedad invasiva y la neumonía diagnosticada en el ámbito hospitalario. En un subestudio posterior, se les hizo un seguimiento a los lactantes hasta los 21 meses de edad, aproximadamente, para evaluar el impacto sobre el estado de portador nasofaríngeo y la OMA notificada por los padres y diagnosticada por el médico.
En un ensayo clínico a gran escala de fase III, aleatorizado, doble ciego (Estudio de Neumonía y Otitis Media Clínica – COMPAS) realizado en Argentina, Panamá y Colombia, los lactantes sanos entre 6 y 16 semanas de edad recibieron Synflorix o la vacuna frente a la hepatitis B como control a los 2, 4 y 6 meses de edad seguida, respectivamente, de Synflorix o la vacuna frente a la hepatitis A como control entre los 15 y los 18 meses de edad.
Enfermedad Neumocócica Invasiva (que incluye sepsis, meningitis, neumonía bacteriémica y bacteriemia)
Efectividad/eficacia en la cohorte de lactantes de menos de 7 meses de edad al inicio del ensayo
Se demostró la efectividad o eficacia vacunal (EV) en la prevención de la ENI confirmada por cultivo causada por los serotipos vacunales de neumococo al administrar Synflorix a lactantes, ya sea con las pautas 2+1 ó 3+1 en el FinIP o con la pauta 3+1 en el COMPAS (ver Tabla 1).
Tabla 1: Número de casos de ENI causados por serotipos vacunales y efectividad (FinIP) o eficacia vacunal (COMPAS) en lactantes menores de 7 meses de edad al inicio del ensayo que recibieron al menos una dosis de vacuna (cohorte total de los lactantes vacunados).

Tipo de ENI	FinIP					COMPAS		
	Nº de casos de ENI			EV (IC 95%)		Nº de casos de ENI		EV (IC 95%)
	Synflorix pauta 3+1	Synflorix pauta 2+1	Control(2)	Pauta 3+1	Pauta 2+1	Synflorix pauta 3+1	Control	Pauta 3+1
	N 10.273	N 10.054	N 10.200			N 11.798	N 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%(5) (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 (FinIP) o eficacia (COMPAS) vacunales
N Número de sujetos por grupo
IC: intervalo de confianza
(1) En FinIP, a parte de los serotipos 6B y 14, los casos de ENI confirmados por cultivo por los serotipos vacunales incluyeron: el 7F (1 caso en los grupos de Synflorix 2+1), el 18C, el 19F y el 23F (1 caso de cada uno de los grupos de control). En el COMPAS, los serotipos 5 (2 casos), el 18C (4 casos) y 23F (1 caso) fueron detectados en el grupo control, además de los serotipos 6B y 14
(2) Los 2 grupos de control de los lactantes fueron agrupados.
(3) Valor p <0,0001.
(4) Valor p = 0,0009.
(5) En la cohorte PP la EV fue del 100% (IC 95%; 74.3; 100:0 frente a 16 casos)
En el FinIP la EV global observada, frente a ENI confirmada por cultivo fue del 100% (IC 95%: 85,6- 100; 0 frente a 14 casos) para la pauta 3+1, el 85,8% (IC 95%: 49,1-97,8; 2 frente a 14 casos) para la pauta 2+1 y 93,0% (IC 95%: 74,9-98,9, 2 frente a 14 casos) independientemente de la pauta de primovacunación. En el COMPAS fue del 66,7% (IC 95%: 21,8-85,9; 7 frente a 21 casos).
Efectividad después de la inmunización de rescate (catch-up)
Entre los 15.447 niños de las cohortes de la vacunación de rescate (catch-up), no hubo casos de ENI confirmados por cultivo en los grupos de Synflorix, mientras que sí se observaron cinco casos de ENI por serotipos vacunales en los grupos control (serotipos 4, 6B, 7F, 14 y 19F).
Neumonía
La eficacia frente a la neumonía se evaluó en el COMPAS. La duración media del seguimiento a partir de la segunda semana tras la 3ª dosis en la cohorte PP fue de 23 meses (rango de 0 a 34 meses) para el análisis intermedio (AI) y de 30 meses (rango de 0 a 44 meses) para el análisis al final del estudio. Al finalizar el periodo de seguimiento en la cohorte PP para el AI o para el análisis al final del estudio, la edad media fue de 29 meses (rango de 4 a 41 meses) y de 36 meses (rango de 4 a 50 meses), respectivamente. La proporción de sujetos que recibieron la dosis de recuerdo en la cohorte PP fue del 92,3% en ambos análisis.
La eficacia de Synflorix frente al primer episodio de probable neumonía bacteriana adquirida en la comunidad (NAC) acaecida a partir de la segunda semana siguiente a la administración de la 3ª dosis fue demostrada en la cohorte PP (valor p≤ 0,002) en el análisis intermedio (dirigido por eventos; objetivo primario).
La probable NAC bacteriana (NAC–B) se define como NAC confirmada radiológicamente con consolidación alveolar/derrame pleural en la radiografía de tórax o con infiltrados no alveolares pero con proteína C reactiva (PCR) ≥ 40 mg/l.
Se presenta a continuación (tabla 2) la eficacia vacunal frente a la NAC–B observada en el análisis intermedio.
Tabla 2: Número y porcentaje de sujetos con un primer episodio de NAC–B sucedido a partir de la segunda semana siguiente a la administración de la 3ª dosis de Synflorix o de la vacuna control y eficacia vacunal (cohorte PP).

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

N número de sujetos por grupo
n/% número/porcentaje de sujetos que notificaron un primer episodio de NAC–B en cualquier momento a partir de la segunda semana siguiente a la administración de la 3º dosis
IC Intervalo de Confianza
En el análisis intermedio (cohorte PP), la eficacia de la vacuna fue del 25,7% (IC 95%: 8,4-39,6) frente al primer episodio de NAC con consolidación alveolar o derrame pleural (NAC–C, definición de la OMS) y del 6,7% (IC 95%: 0,7-12,3) frente al primer episodio de NAC sospechada clínicamente y remitida a radiología.
En el análisis al final del estudio (cohorte PP), la eficacia vacunal fue del 18,2% (IC 95%: 4,1-30,3) frente a la NAC–B (primer episodio), del 22,4% (IC 95%: 5,7-36,1) frente a la NAC–C y del 7,3% (IC 95% 1,6-12,6) frente a la NAC sospechada clínicamente y remitida a radiología. La eficacia fue del 100% (IC 95%: 41,9-100) frente a la neumonía neumocócica bacteriémica o empiema debido a los serotipos vacunales. La protección frente a la NAC–B fue del 13,6% (IC 95%: -11,3-33,0) antes de la dosis de recuerdo, y del 21,7% (IC 95%: 3,4-36,5) en el momento o después de la dosis de recuerdo. Para NAC–C, la protección fue del 15,1% (IC 95%: -15,5-37,6) antes de la dosis de recuerdo y del 26,3% (IC 95%: 4,4-43,2) en el momento o después de la dosis de recuerdo.
La reducción de casos para la NAC–B y NAC–C fue mayor en niños < 36 meses de edad (eficacia vacunal del 20,6% (IC 95%; 6,5-32,6) y del 24,2% (IC 95%: 7,4-38,0) respectivamente). Los resultados de eficacia vacunal en niños > 36 meses de edad sugieren una disminución de la protección. En la actualidad no se ha establecido la duración de la protección frente a la NAC–B y la NAC–C en los niños mayores de 36 meses de edad.
Los resultados del estudio COMPAS, realizado en América Latina, deben interpretarse con cautela debido a las posibles diferencias en la epidemiología de la neumonía en las diferentes regiones geográficas.
En el estudio FinIP, la efectividad de la vacuna en la reducción de los casos de neumonía diagnosticada en el ámbito hospitalario (identificados en base a los códigos ICD 10 para la neumonía) fue del 26,7% (IC 95%: 4,9-43,5) con la pauta infantil de 3+1 y del 29,3% (IC 95%: 7,5-46,3) con la pauta infantil de 2+1. Para la vacunación de rescate (catch-up), la efectividad de la vacuna fue del 33,2% (IC 95%: 3,0-53,4) en la cohorte de 7–11 meses y del 22,4% (IC 95%: -8,7-44,8) en la cohorte de 12–18 meses.
Otitis Media Aguda (OMA)
Se llevaron a cabo dos estudios de eficacia, COMPAS y POET (Ensayo clínico de eficacia frente a la Otitis Media Neumocócica), con vacunas neumocócicas conjugadas que contienen proteína D: Synflorix y una vacuna conjugada 11-valente en investigación (que además contenía el serotipo 3), respectivamente.
En el COMPAS, se incluyeron 7.214 sujetos (Cohorte Total Vacunada (CTV)) para el análisis de eficacia para la OMA, de los cuales 5.989 sujetos formaban parte de la cohorte PP (Tabla 3).
Tabla 3: Eficacia vacunal frente a la OMA(1) en el COMPAS

Tipo o causa de OMA	Eficacia Vacunal (IC95%)
	PP(2)
OMA Clínica	16,1% (-1,1-30,4)(3)
Cualquier serotipo neumocócico	56,1% (13,4-77,8)
10 serotipos vacunales neumocócicos	67,1% (17,0-86,9)
Haemophilus influenzae no tipable (NTHi)	15,0%(4) (-83,8-60,7)

CI Intervalo de Confianza
(1) Primer episodio
(2) Periodo de seguimiento hasta un máximo de 40 meses a partir de las 2 semanas tras la administración de la tercera dosis de primovacunación
(3) No estadísticamente significativo en base a criterios predefinidos (p=0,032 unilateral). Sin embargo, en la CTV, la eficacia de la vacuna frente al primer episodio clínico de OMA fue del 19% (IC 95%: 4,4; 31,4)
(4) No estadísticamente significativo.
En otro amplio ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego (POET), llevado a cabo en la República Checa y en Eslovaquia, 4.907 lactantes (cohorte PP) recibieron la vacuna 11-valente en investigación (11-Pn-PD) que contenía los 10 serotipos de Synflorix (junto con el serotipo 3 para el que no se demostró eficacia) o una vacuna control (vacuna antihepatitis A) de acuerdo con una pauta de vacunación a los 3, 4, 5 y 12-15 meses.
La eficacia de la vacuna 11 Pn-PD frente a la aparición de un primer episodio de OMA relacionado con serotipos vacunales fue del 52,6% (IC 95%: 35,0-65,5). Se demostró eficacia tipoespecífica 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 el resto de los serotipos vacunales, el número de casos de OMA fue demasiado limitado como para permitir sacar conclusión alguna sobre 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). La eficacia vacunal frente al primer episodio de OMA por NTHi fue del 31,1% (IC 95%: -3,7-54,2 no significativo). La eficacia frente a cualquier episodio de OMA por NTHi fue del 35,3% (IC 95%: 1,8-57,4). 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).
Basándose en la inmunogenicidad puente entre Synflorix y la formulación 11-valente empleada en el estudio POET por lo que a la respuesta funcional (OPA) se refiere, se espera que Synflorix proporcione una eficacia protectora similar frente a OMA neumocócica.
No se observó un aumento en la incidencia de OMA debida a otros patógenos bacterianos o a otros serotipos no contenidos en la vacuna/serotipos no relacionados con la vacuna, ni en el estudio COMPAS (basado en los pocos casos notificados) ni en el POET.
La efectividad frente a la OMA notificada por los padres y diagnosticada por el médico fue evaluada en el estudio insertado dentro del ensayo clínico FinIP. La efectividad vacunal fue del 6,1% (IC 95%: - 2,7-14,1) con la pauta 3+1 y del 7,4% (IC 95%: -2,8-16,6) con la pauta 2+1 para esta variable en la cohorte vacunada infantil.
*Impacto en el estado de portador

En Brasil, Synflorix se introdujo en el programa de vacunación nacional (PVN) usando una pauta de 3+1 en lactantes (2, 4, 6 meses de edad y una dosis de recuerdo a los 12 meses) con una campaña de inmunización de rescate (catch-up) en niños hasta los 2 años de edad. Después de casi 3 años de vigilancia tras la introducción de Synflorix, un estudio pareado de casos y controles evidenció una disminución significativa de ENI confirmada por cultivo o PCR debida a cualquier serotipo vacunal, y ENI debida a los serotipos 6B, 14 y 19A.

Tabla 4: Resumen de la efectividad de Synflorix frente a ENI en Brasil

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

(1) ENI confirmada por cultivo o PCR

(2) La efectividad ajustada representa el porcentaje de reducción de ENI en el grupo de vacunados con Synflorix comparado con el grupo de no vacunados, controlando los factores de confusión

(3) Los 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 la significación estadística se alcanzó en el análisis de efectividad controlando los factores de confusión (no se realizó ningún ajuste para la multiplicidad)

En Finlandia, Synflorix se introdujo en el PVN con una pauta de 2+1 en lactantes (3, 5 meses de edad y una dosis de recuerdo a los 12 meses) sin campaña de inmunización de rescate (catch-up). La comparación entre antes y después del PVN sugiere una disminución significativa en la incidencia de ENI confirmada por cualquier cultivo, ENI debida a cualquier serotipo vacunal y ENI debida al serotipo 19A.

Tabla 5: Tasas de ENI y las correspondientes reducciones de las tasas en Finlandia

ENI	Incidencia por 100.000 personas - año		Reducción relativa de la tasa(1) % (IC 95%)
	Antes del PVN	Después del PVN	
Confirmada por cualquier cultivo	62,9	12,9	80% (72-85)
Cualquier serotipo vacunal(2)	49,1	4,2	92% (86-95)
Serotipo 19A	5,5	2,1	62% (20-85)

(1) La reducción relativa de la tasa indica cuanto se redujo la incidencia de ENI en niños ≤5 años de edad en la cohorte de Synflorix (monitorizada durante 3 años después de la introducción en el PVN) comparado con las cohortes históricas de no vacunados pareados por edad y temporada (cada una seguida durante periodos de 3 años antes de la introducción de Synflorix en el PVN)

(2) Los casos confirmados por cultivo para los serotipos 1, 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F contribuyeron al análisis

En Quebec, Canadá, Synflorix se introdujo en el programa de vacunación infantil (2 dosis de primovacunación en lactantes menores de 6 meses de edad y una dosis de recuerdo a los 12 meses) después de 4,5 años de uso de Prevenar 7-valente. Basado en 1,5 años de vigilancia tras la introducción de Synflorix, con una cobertura mayor del 90% en el grupo de edad elegido para recibir la vacuna, se observó una disminución en la incidencia de ENI debido a los serotipos vacunales (en gran parte debido a los cambios en la enfermedad por serotipo 7F) sin aumento concomitante en la incidencia de ENI por los serotipos no vacunales. En general, la incidencia de ENI fue de 35/100.000 personas-año en las cohortes expuestas a Synflorix y de 64/100.000 personas-año en las expuestas a Prevenar 7-valente, lo que representa una diferencia estadísticamente significativa (p=0,03). No se puede inferir una causa-efecto directo de estudios observacionales de este tipo.

Datos de inmunogenicidad

No inferioridad inmunológica frente a Prevenar 7-valente

La evaluación de la eficacia potencial frente a ENI antes de la autorización se basó en la comparación de las respuestas inmunes frente a los siete serotipos comunes entre Synflorix y otra vacuna antineumocócica conjugada para la que previamente se evaluó la eficacia (es decir, Prevenar 7- valente), tal y como recomienda la OMS. También se midieron las respuestas inmunes frente a los tres serotipos adicionales de Synflorix.

En un ensayo clínico comparativo directo con Prevenar 7-valente, se demostró la no inferioridad de la respuesta inmune de Syflorix medida por ELISA para todos los serotipos, excepto para el 6B y 23F (límite superior del IC del 96,5% de la diferencia entre grupos >10%) (Tabla 6). Para los serotipos 6B y 23F, respectivamente un 65,9% y un 81,4% de los niños vacunados a los 2, 3 y 4 meses, alcanzaron el umbral de anticuerpos (es decir, 0,20 g/ml) un mes después de la tercera dosis de Synflorix, frente a un 79,0% y un 94,1% respectivamente, después de tres dosis de Prevenar 7-valente. La relevancia clínica de estas diferencias no está clara, debido a que se observó que Synflorix es eficaz frente a ENI causada por el serotipo 6B en un estudio clínico doble ciego, aleatorizado por grupos (ver Tabla 1).

El porcentaje de vacunados que alcanzaron el umbral para los tres serotipos adicionales de Synflorix (1, 5 y 7F) fue 97,3%, 99,0% y 99,5%, respectivamente, siendo la respuesta al menos tan buena como la respuesta conjunta de Prevenar 7-valente frente a los 7 serotipos comunes (95,8%).

Tabla 6: Análisis comparativo entre Prevenar 7-valente y Synflorix del porcentaje de sujetos con concentraciones de anticuerpos ≥ 0,20 µg/ml un mes después de la dosis 3

Anticuerpo	Synflorix		Prevenar 7-valente		Diferencia en % ≥ 0,20 µg/ml (Prevenar 7-valente menos Synflorix)		
	N	%	N	%	%	IC 96,5%	
Anti-4	1106	97,1	373	100	2,89	1,71	4,16
Anti-6B	1100	65,9	372	79,0	13,12	7,53	18,28
Anti-9V	1103	98,1	374	99,5	1,37	-0,28	2,56
Anti-14	1100	99,5	374	99,5	-0,08	-1,66	0,71
Anti-18C	1102	96,0	374	98,9	2,92	0,88	4,57
Anti-19F	1104	95,4	375	99,2	3,83	1,87	5,50
Anti-23F	1102	81,4	374	94,1	12,72	8,89	16,13

Las medias geométricas de las concentraciones de anticuerpos (GMCs) después de la primovacunación con Synflorix frente a los siete serotipos comunes fueron más bajas que las inducidas con Prevenar 7-valente. Las GMCs antes de la vacunación de recuerdo (8 a 12 meses después de la última dosis de la serie de primovacunación) fueron, en general, similares para las dos vacunas.

Después de la dosis de recuerdo, las GMCs obtenidas con Synflorix fueron menores para la mayoría de los serotipos comunes con Prevenar 7-valente.

En el mismo estudio, Synflorix demostró inducir anticuerpos funcionales para todos los serotipos de la vacuna. Para cada uno de los siete serotipos comunes, entre el 87,7% y el 100% de los vacunados con Synflorix y entre el 92,1% y el 100% de los vacunados con Prevenar 7-valente alcanzaron un título OPA ≥ 8 un mes después de la tercera dosis. La diferencia entre ambas vacunas en términos de porcentaje de sujetos con el título OPA ≥ 8 fue <5% para todos los serotipos comunes, incluyendo 6B y 23F. La media geométrica de los títulos (GMTs) de anticuerpos OPA inducidos con Synflorix fueron más bajos que los inducidos con Prevenar 7-valente para los siete serotipos comunes, excepto para el serotipo 19F.

Para los serotipos 1, 5 y 7F, los porcentajes de vacunados con Synflorix que alcanzaron un título OPA

≥8 fueron respectivamente 65,7%, 90,9% y 99,6% después del ciclo de primovacunación y 91,0%, 96,3% y 100% después de la dosis de recuerdo. La respuesta OPA para los serotipos 1 y 5 fue más baja en magnitud que la respuesta para cada uno de los otros serotipos. Se desconocen las implicaciones sobre la eficacia protectora de estos hallazgos. La respuesta frente al serotipo 7F fue de la misma magnitud que las respuestas para los siete serotipos comunes entre las dos vacunas.

También se ha demostrado que Synflorix induce una respuesta inmune frente al serotipo 19A que presenta reacción cruzada con un 48,8% (IC 95%: 42,9-54,7) de los vacunados alcanzando un título OPA ≥ 8 un mes después de la dosis de recuerdo.

La administración de una cuarta dosis (dosis de recuerdo) en el segundo año de vida indujo una respuesta anamnésica de anticuerpos, medida por ELISA y OPA, para los serotipos vacunales y el serotipo 19A que presenta reacción cruzada, demostrando la inducción de memoria inmunológica después de la tercera dosis de la serie de primovacunación.

Datos adicionales de inmunogenicidad

Lactantes de seis semanas a seis meses de edad

Pauta de primovacunación de tres dosis

La inmunogenicidad de Synflorix se evaluó en ensayos clínicos después de una pauta de primovacunación de 3 dosis (6.941 sujetos) de acuerdo con diferentes pautas (incluyendo 6-10-14 semanas, 2-3-4, 3-4-5 o 2-4-6 meses de edad) y tras una cuarta dosis (de recuerdo) (5.645 sujetos) administrada al menos 6 meses después de la última dosis de primovacunación y a partir de los 9 meses de edad. En general, las respuestas a la vacuna observadas fueron comparables con las diferentes pautas, aunque se observó una respuesta inmune ligeramente superior con la pauta 2-4-6 meses.

Pauta de primovacunación de dos dosis

La inmunogenicidad de Synflorix se evaluó en ensayos clínicos después de una pauta de primovacunación de 2 dosis (470 sujetos) de acuerdo con diferentes pautas (incluidas 6–14 semanas, 2–4 o 3–5 meses de edad) y tras una tercera dosis (de recuerdo) administrada al menos 6 meses después de la última dosis de primovacunación (470 sujetos) y a partir de los 9 meses de edad.

La inmunogenicidad de Synflorix se evaluó en un ensayo clínico en sujetos primovacunados con 2 o 3 dosis en cuatro países europeos. A pesar de que no hubo una diferencia significativa entre los dos grupos en el porcentaje de sujetos con concentración de anticuerpos ≥ 0,20 µg/ml (ELISA), el porcentaje de sujetos para los serotipos 6B y 23F fue menor que para el resto de serotipos vacunales (Tabla 7 y Tabla 8). El porcentaje de sujetos con títulos OPA ≥ 8 en sujetos primovacunados con dos dosis, comparado con los sujetos primovacunados con tres dosis, fue menor para los serotipos 6B, 18C y 23F (74,4%, 82,8%, 86,3% respectivamente para la pauta de dos dosis y 88,9%, 96,2%, 97,7% respectivamente para la pauta de tres dosis). Globalmente, la persistencia de la respuesta inmune antes de la dosis de recuerdo a los 11 meses de edad fue menor en los sujetos primovacunados con dos dosis. En ambas pautas, se observó una respuesta a la dosis de recuerdo indicativa de sensibilización inmunológica para cada serotipo vacunal (Tabla 7 y Tabla 8). Tras la dosis de recuerdo, el porcentaje de sujetos con títulos OPA ≥ 8 fue más bajo en la pauta de 2 dosis para los serotipos 5 (87,2% frente a un 97,5% para los sujetos primovacunados con tres dosis) y 6B (81,1% frente a un 90,3%). Las demás respuestas fueron comparables.

Tabla 7: Porcentaje de sujetos primovacunados con dos dosis con concentraciones de anticuerpos ≥ 0,20 µg/ml un mes después de la pauta de primovacunación y un mes después de la dosis de recuerdo

Anticuerpos	≥ 0,20 µg/ml (ELISA)					
	Post-pauta de primovacunación			Post-vacunación de recuerdo		
	%	IC 95%		%	IC 95%	
Anti-1	97,4	93,4	99,3	99,4	96,5	100
Anti-4	98,0	94,4	99,6	100	97,6	100
Anti-5	96,1	91,6	98,5	100	97,6	100
Anti-6B	55,7	47,3	63,8	88,5	82,4	93,0
Anti-7F	96,7	92,5	98,9	100	97,7	100
Anti-9V	93,4	88,2	96,8	99,4	96,5	100
Anti-14	96,1	91,6	98,5	99,4	96,5	100
Anti-18C	96,1	91,6	98,5	100	97,7	100
Anti-19F	92,8	87,4	96,3	96,2	91,8	98,6
Anti-23F	69,3	61,3	76,5	96,1	91,7	98,6

Tabla 8: Porcentaje de sujetos primovacunados con tres dosis con concentraciones de anticuerpos ≥ 0,20 µg/ml un mes después de la pauta de primovacunación y un mes después de la dosis de recuerdo

Anticuerpos	≥ 0,20 µg/ml (ELISA)					
	Post-pauta de primovacunación			Post-vacunación de recuerdo		
	%	IC 95%		%	IC 95%	
Anti-1	98,7	95,3	99,8	100	97,5	100
Anti-4	99,3	96,4	100	100	97,5	100
Anti-5	100	97,6	100	100	97,5	100
Anti-6B	63,1	54,8	70,8	96,6	92,2	98,9
Anti-7F	99,3	96,4	100	100	97,5	100
Anti-9V	99,3	96,4	100	100	97,5	100
Anti-14	100	97,6	100	98,6	95,2	99,8
Anti-18C	99,3	96,4	100	99,3	96,3	100
Anti-19F	96,1	91,6	98,5	98,0	94,2	99,6
Anti-23F	77,6	70,2	84,0	95,9	91,3	98,5

Para el serotipo 19A que presenta reacción cruzada, se observaron GMCs de anticuerpos ELISA similares tras la primovacunación y tras el recuerdo para la pauta de 2 dosis [0,14 µg/ml (IC 95%: 0,12-0,17) y 0,73 µg/ml (IC 95%: 0,58-0,92)] y la pauta de 3 dosis [0,19 µg/ml (IC 95%: 0,16-0,24) y 0,87 µg/ml (IC 95%: 0,69-1,11)]. Se observó que el porcentaje de sujetos con títulos OPA ≥ 8 y GMTs tras la primovacunación y tras el recuerdo fue menor en la pauta de 2 dosis que en la pauta de 3 dosis. En ambas pautas, se observó un refuerzo de la respuesta indicativo de primado inmunológico.

Se desconocen las consecuencias clínicas de la inferioridad de las respuestas inmunes posteriores a la primovacunación y a la vacunación de recuerdo al administrar la pauta de primovacunación de 2 dosis.

Un ensayo clínico llevado a cabo en Sudáfrica evaluó la inmunogenicidad de Synflorix después de la primovacunación con 3 dosis (6-10-14 semanas de edad) o con 2 dosis (6-14 semanas de edad) seguido de una dosis de recuerdo a los 9-10 meses de edad. Tras la primovacunación, el porcentaje de sujetos que alcanzó el umbral de anticuerpos con títulos OPA 8 fue similar para los serotipos vacunales después de 2 dosis comparado con 3 dosis, excepto para el serotipo 14, con un porcentaje de OPA menor.

Las GMCs de anticuerpos y las GMTs de OPA fueron inferiores con la pauta de 2 dosis para la mayoría de los serotipos vacunales.

Para el serotipo 19A que presenta reacción cruzada, se observaron, en ambos grupos, tras la primovacunación, porcentajes similares de sujetos que alcanzaron el umbral de anticuerpos y con títulos OPA 8 y similares GMC de anticuerpos y GMT de OPA.

En general, la persistencia de las respuestas inmunes antes de la dosis de recuerdo fue inferior en el grupo primovacunado con 2 dosis comparado con el grupo primovacunado con 3 dosis para la mayoría de serotipos vacunales, y fue similar para el serotipo 19A.

Dosis de recuerdo a los 9–10 meses de edad

En el estudio llevado a cabo en Sudáfrica, la dosis de recuerdo administrada a los 9-10 meses de edad indujo un marcado aumento en las GMCs de anticuerpos y en las GMTs de OPA para cada serotipo vacunal y para el serotipo 19A en los grupos primovacunados con 2 dosis y con 3 dosis, indicativo de primoinmunización.

Dosis de recuerdo a los 9–12 vs 15–18 meses de edad

En un ensayo clínico llevado a cabo en la India para evaluar una dosis de recuerdo administrada a los 9-12 o 15-18 meses de edad en 66 y 71 niños, respectivamente, tras la primovacunación a los 6, 10 y 14 semanas de edad, no se evidenciaron diferencias entre los grupos en términos de GMCs de anticuerpos. En el grupo que recibió la dosis de recuerdo a los 15-18 meses de edad se observaron mayores GMTs de OPA para la mayoría de serotipos vacunales y para el serotipo 19A. Sin embargo, se desconoce la relevancia clínica de esta observación.

Memoria inmune

En el seguimiento del estudio europeo que evalua las pautas de primovacunación de 2 dosis y 3 dosis, la persistencia de anticuerpos a los 36–46 meses de edad, se demostró en sujetos que habían recibido una pauta de primovacunación de dos dosis seguida de una dosis de recuerdo, con al menos un 83,7% de los sujetos que continuaron siendo seropositivos para los serotipos vacunales y para el serotipo 19Aque presenta reacción cruzada. En sujetos que habían recibido una pauta de primovacunación de tres dosis seguida de una dosis de recuerdo, al menos un 96,5% de los sujetos continuaron siendo seropositivos para los serotipos vacunales y el 86,4% para el serotipo 19A. Tras una única dosis de Synflorix, administrada durante el cuarto año de vida, el aumento de las GMCs de anticuerpos ELISA y de las GMTs de OPA experimentado tras la vacunación fue similar en los sujetos primovacunados con dos dosis y en los primovacunados con tres dosis. Estos resultados indican la existencia de memoria inmunológica en los sujetos primovacunados para todos los serotipos vacunales y para el serotipo 19A que presenta reacción cruzada.

Lactantes y niños ≥ 7 meses de edad no vacunados:

Las respuestas inmunes inducidas por Synflorix en niños mayores no vacunados anteriormente se evaluaron en tres ensayos clínicos.

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

• Niños de 7–11 meses de edad que recibieron 2 dosis de la primovacunación seguidas de una dosis de recuerdo durante el segundo año de vida. Las respuestas inmunes después de la dosis de recuerdo en este grupo de edad fueron, en general, similares a las observadas después de la dosis de recuerdo en niños 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 obtenidas después de dos dosis fueron comparables a las respuestas después de tres dosis en lactantes menores de 6 meses de edad, excepto para los serotipos vacunales 18C y 19F así como también para el serotipo 19A, para los que las respuestas fueron mayores en los niños de 12-23 meses.

• En niños de 2 a 5 años de edad, que recibieron 1 dosis, las GMCs de anticuerpos ELISA fueron similares para 6 serotipos vacunales así como también para el serotipo 19A a las alcanzadas después de una pauta de vacunación de 3 dosis en lactantes menores de 6 meses de edad, mientras que éstas fueron menores para 4 serotipos vacunales (serotipos 1, 5, 14 y 23F). Las GMTs de OPA fueron similares o mayores tras una única dosis que con una pauta primaria de 3 dosis en lactantes menores de 6 meses de edad, excepto para el serotipo 5.

En el segundo ensayo clínico, la administración de una única dosis cuatro meses después de dos dosis de rescate (catch-up) a los 12–20 meses de edad provocó un aumento marcado de las GMCs de anticuerpos ELISA y de las GMTs de OPA (cuando se comparan las respuestas antes y después de la última dosis), lo que indica que dos dosis de rescate (catch-up) proporcionan una inmunización primaria adecuada.

El tercer ensayo clínico mostró que la administración de 2 dosis con un intervalo de 2 meses empezando a los 36–46 meses, producía mayores GMCs de anticuerpos ELISA y GMTs de OPA para cada serotipo vacunal y para el serotipo 19 que presenta reacción cruzada que las observadas un mes después de una pauta de primovacunación de 3 dosis. La proporción de sujetos con una concentración de anticuerpos ELISA ≥ 0,20 µg/ml o un título OPA ≥ 8 para cada serotipo vacunal fue comparable o mayor en el grupo catch-up que en los lactantes primovacunados con 3 dosis.

No se ha investigado la persistencia a largo plazo de anticuerpos después de la administración de una serie de primovacunación en lactantes y una dosis de recuerdo o después de la primovacunación con 2 dosis en niños más mayores.

En un ensayo clínico, se ha demostrado que Synflorix se puede administrar de forma segura como dosis de recuerdo en el segundo año de vida a niños que hayan recibido 3 dosis de primovacunación con Prevenar 7-valente. Este ensayo ha demostrado que las respuestas inmunes frente a los 7 serotipos comunes eran comparables a aquellas obtenidas con la dosis de recuerdo de Prevenar 7-valente. Sin embargo, los niños que hayan recibido Prevenar 7-valente durante la primovacunación no quedarán inmunizados frente a los serotipos adicionales contenidos en Synflorix (1, 5, 7F). Por lo tanto, no se puede predecir el grado y la duración de la protección frente a la enfermedad invasiva y otitis media debida a estos tres serotipos en niños de este grupo de edad después de una dosis única de Synflorix.

Datos de inmunogenicidad en lactantes prematuros

Se evaluó la inmunogenicidad de Synflorix en lactantes muy prematuros (periodo gestacional entre 27 y 30 semanas) (N=42), lactantes prematuros (periodo gestacional entre 31 y 36 semanas) (N=82) y recién nacidos a término (periodo gestacional > 36 semanas) (N=132) tras una pauta de primovacunación de tres dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad. Se evaluó la inmunogenicidad tras una cuarta dosis (dosis de recuerdo) administrada entre los 15 y 18 meses de edad en 44 lactantes muy prematuros, 69 lactantes prematuros y 127 recién nacidos a término.

Un mes después de la primovacunación (es decir, después de la tercera dosis), para cada serotipo vacunal al menos el 92,7% de los sujetos alcanzó concentraciones de anticuerpos ≥ 0,20 µg/ml (ELISA) y al menos el 81,7% alcanzó títulos OPA ≥ 8 excepto para el serotipo 1 (al menos el 58,8% de los sujetos alcanzó títulos OPA 8). Se observaron GMCs de anticuerpos y GMTs de OPA similares en todos los lactantes, excepto GMCs de anticuerpos inferiores para los serotipos 4, 5, 9V y para el serotipo 19A que presenta reacción cruzada en lactantes muy prematuros y para el serotipo 9V en lactantes prematuros y una GMT de OPA inferior para el serotipo 5 en lactantes muy prematuros. Se desconoce la relevancia clínica de estas diferencias.

Un mes después de la administración de la dosis de recuerdo se observaron aumentos de las GMCs de anticuerpos ELISA y de las GMTs de OPA para cada serotipo vacunal y para el serotipo 19A que presenta reacción cruzada, lo que indica la existencia de memoria inmunológica. Se observaron GMCs de anticuerpos y GMTs de OPA similares en todos los lactantes, excepto una GMT de OPA inferior para el serotipo 5 en lactantes muy prematuros. Globalmente, para cada serotipo vacunal al menos el 97,6% de los sujetos alcanzaron concentraciones de anticuerpos ≥ 0,20 µg/ml (ELISA) y al menos el 91,9% alcanzaron títulos OPA 8.

Inmunogenicidad en poblaciones especiales

Lactantes VIH positivos (VIH+/+) y lactantes VIH negativos nacidos de madres VIH positivas (VIH+/-)

En un ensayo clínico llevado a cabo en Sudáfrica se evaluó la inmunogenicidad de Synflorix administrado con una pauta de primovacunación de 3 dosis (a las 6, 10 y 14 semanas de edad) seguido de una dosis de recuerdo (de los 9 a los 10 meses de edad), en 70 lactantes VIH positivos (VIH+/+), en 91 lactantes VIH negativos nacidos de madres VIH positivas (VIH+/-) y en 93 lactantes VIH negativos nacidos de madres VIH negativas (VIH-/-). Sólo se incluyeron lactantes VIH+/+ en estadio 1 (asintomático) ó 2 (sintomas leves) de la clasificación de la OMS.

Para la mayoría de los serotipos vacunales, las comparaciones entre grupos no sugirieron ninguna diferencia en las respuestas inmunes post-primovacunación entre los grupos VIH+/+ y VIH-/- o entre los grupos VIH+/- y VIH-/-, excepto por una tendencia hacia un porcentaje más bajo de sujetos que alcanzaron los títulos OPA ≥ 8 y GMTs de OPA inferiores en el grupo VIH+/+. Se desconoce la relevancia clínica de la menor respuesta OPA post-primovacunación. Para el serotipo 19 A que presenta reacción cruzada, los resultados no sugirieron ninguna diferencia en las GMCs de anticuerpos ELISA ni en las GMTs de OPA entre grupos.

La dosis de recuerdo de Synflorix en lactantes VIH+/+ y VIH+/- indujo aumentos robustos en las GMCs de anticuerpos ELISA y GMTs de OPA para cada serotipo vacunal y para el serotipo 19A, indicativo de primoinmunización. Para la mayoría de serotipos vacunales y para el serotipo 19A, las comparaciones entre grupos no sugirireron ninguna diferencia en las GMCs de anticuerpos ELISA ni en las GMTs de OPA después de la dosis de recuerdo entre los grupos VIH+/+ y VIH-/-, o entre los grupos VIH+/- y VIH-/-.

Los resultados para la proteína D sugirieron respuestas inmunes comparables entre grupos tras la vacunación primaria y tras la dosis de recuerdo.

En cada grupo, se observó la persistencia de las respuestas inmunes a los 24–27 meses de edad, es decir, hasta los 15 meses de edad tras la vacunación de recuerdo.

Niños con anemia falciforme

Un ensayo clínico llevado a cabo en Burkina Faso evaluó la inmunogenicidad de Synflorix administrado a 146 niños con anemia falciforme (enfermedad hemoglobina SS, enfermedad de la hemoglobina SC o β- talasemia) comparado con 143 niños de la misma edad sin anemia falciforme. Entre los niños con anemia falciforme, 48 niños < 6 meses de edad fueron primovacunados a las 8,12 y 16 semanas de edad, seguida de una dosis de recuerdo a los 9–10 meses de edad, 50 niños de 7–11 meses de edad y 48 niños de 12–23 meses de edad iniciaron la vacunación de rescate según su edad. La respuesta inmune a Synflorix para cada uno de los serotipos vacunales, para el serotipo 19A, así como para la proteína D, no pareció estar influenciada por la anemia falciforme.

Niños con disfunción esplénica

Se evaluaron la seguridad e inmunogenicidad de Synflorix en un número limitado de sujetos primovacunados o no vacunados con asplenia congénita o adquirida, disfunción esplénica o deficiencias del complemento: 6 sujetos de 2 a 5 años de edad y 40 sujetos de 6 a 17 años de edad (Synflorix está indicado hasta los 5 años de edad). Synflorix demostró ser inmunogénico y no se observaron nuevos problemas de seguridad en este estudio.

Inmunogenicidad de Synflorix con el conservante 2-fenoxietanol (2-PE)

La inmunogenicidad de Synflorix con el conservante 2-PE (presentado en un envase de 4 dosis) se evaluó en lactantes sanos vacunados a las 6, 10 y 18 semanas de edad y se comparó con la de aquellos que recibieron Synflorix desprovista del conservante (160 sujetos reclutados por grupo).

Se compararon las respuestas inmunes utilizando criterios de no inferioridad en función del cociente de la GMC de anticuerpos (GMC del grupo de sujetos que recibieron Synflorix sin 2-PE dividido entre la GMC de sujetos que recibieron Synflorix con 2-PE) para cada uno de los 10 serotipos vacunales y para el serotipo 19A que presenta reactividad cruzada.

Se demostró la no inferioridad dado que el límite superior del IC al 95% de dos caras de los cocientes de la GMC de anticuerpos fue inferior a 2 para cada uno de los 10 serotipos vacunales y para el serotipo 19A. Además, las GMTs de OPA estuvieron en los mismos rangos para ambos grupos.

Uso de Synflorix y PCV13-valente en el ciclo de inmunización de un sujeto

En un ensayo clínico llevado a cabo en México se evaluó el uso de Synflorix y PCV13 en el ciclo de inmunización de un sujeto (intercambiabilidad). Los lactantes se primovacunaron con 2 dosis de PCV13 (86 sujetos) o con 1 dosis de PCV13 y 1 dosis de Synflorix (89 sujetos), seguido de una dosis de recuerdo de Synflorix a los 12-15 meses de edad, y se compararon con lactantes vacunados con una pauta 2+1 de Synflorix.

Para la mayoría de los 10 serotipos comunes, 1 mes después de la primovacunación y de la dosis de recuerdo, los porcentajes observados de lactantes que alcanzaron concentraciones de anticuerpos ≥ 0,2 µg/mL y los títulos OPA por encima de los límites fueron altos en los niños que recibieron Synflorix y PCV13 (≥ 97,7% para 8 de los 10 serotipos para concentraciones de anticuerpos ≥ 0,2 µg/mL y ≥ 92,0% para 7 de los 10 serotipos para títulos OPA por encima de los límites). Para el serotipo de reactividad cruzada 19A, estos porcentajes fueron de, al menos, el 86,5% y 88,0%, respectivamente.

No se han identificado problemas de seguridad al cambiar la vacuna de PCV13 a Synflorix en la primovacunación o en la dosis de recuerdo.

Propiedades farmacocinéticas

No aplica.

Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios realizados con una formulación 11-valente representativa de Synflorix revelaron que no existía riesgo especial para los humanos, basándose en estudios convencionales de farmacología de seguridad y estudios de toxicidad a dosis única y dosis repetidas.

DATOS FARMACÉUTICOS

Lista de excipientes

Envases de 1 y 2 dosis Cloruro de sodio

Agua para preparaciones inyectables

Envase de 4 dosis Cloruro de sodio 2-fenoxietanol

Agua para preparaciones inyectables Para el adsorbente, ver sección 2.

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

Periodo de validez

Envases de 1 y 2 dosis

4 años

Envase de 4 dosis 3 años

Tras la primera apertura del vial multidosis

Vial de 2 dosis

Se recomienda usar inmediatamente tras la primera apertura del vial de 2 dosis. Si no se usa inmediatamente, la vacuna se debe conservar en nevera (entre 2 ºC y 8 ºC). Si no se usa en las 6 horas siguientes se debe desechar.

Vial de 4 dosis

Tras la primera apertura del vial de 4 dosis, la vacuna se puede conservar en nevera (entre 2 ºC y 8 ºC) durante un máximo de 28 días. Si no se usa en 28 días se debe desechar.

Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 ºC y 8 ºC). No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Vial multidosis

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

Naturaleza y contenido del envase

Jeringa precargada

0,5 ml de suspensión inyectable en una jeringa precargada (de vidrio tipo I) de 1 dosis con tapón del émbolo (goma butilo) con o sin agujas. Envases de 1, 10 ó 50.

Vial

0,5 ml de suspensión inyectable en un vial (de vidrio tipo I) de 1 dosis con tapón (goma butilo). Envases de 1, 10 ó 100.

Vial multidosis

1 ml de suspensión inyectable en un vial (de vidrio tipo I) de 2 dosis con tapón (goma butilo). Envase de 100.

2 ml de suspensión inyectable en un vial (de vidrio tipo I) de 4 dosis con tapón (goma butilo). Envase de 10 o 100.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Jeringa precargada

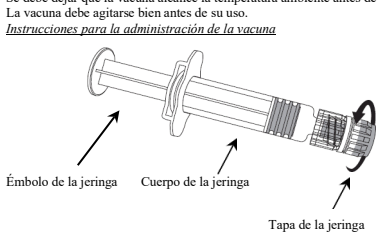
Durante el almacenamiento de la jeringa precargada se puede observar un depósito fino de color blanco con un sobrenadante claro transparente. Esto no constituye un signo de deterioro.

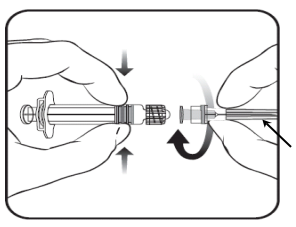
Antes de la administración, se debe inspeccionar visualmente el contenido de la jeringa precargada tanto antes como después de agitar para observar si existe alguna sustancia extraña y/o variación de aspecto físico. En caso de que se observe alguna de estas circunstancias, desechar la vacuna.

Se debe dejar que la vacuna alcance la temperatura ambiente antes de su uso.

La vacuna debe agitarse bien antes de su uso.

Instrucciones para la administración de la vacuna





1. Desenrosque la tapa de la jeringa girándola en sentido contrario a las agujas del reloj sujetando el cuerpo de la jeringa con la otra mano (evite sostener el émbolo de la jeringa).
2. Inserte la aguja en la jeringa y a continuación, gírela en el sentido de las agujas del reloj hasta que se bloquee.
3. Retire el protector de la aguja; en algunas ocasiones puede resultar un poco difícil.

Vial

Durante el almacenamiento del vial puede observarse un depósito fino de color blanco con un sobrenadante claro transparente. Esto no constituye un signo de deterioro.

Antes de la administración, se debe inspeccionar visualmente el contenido del vial tanto antes como después de agitar para observar si existe alguna sustancia extraña y/o variación de aspecto físico. En caso de que se observe alguna de estas circunstancias, desechar la vacuna.

Se debe dejar que la vacuna alcance la temperatura ambiente antes de su uso.

La vacuna debe agitarse bien antes de su uso.

Vial multidosis

Durante el almacenamiento del vial puede observarse un depósito fino de color blanco con un sobrenadante claro transparente. Esto no constituye un signo de deterioro.

Antes de la administración, se debe inspeccionar visualmente el contenido del vial tanto antes como después de agitar para observar si existe alguna sustancia extraña y/o variación de aspecto físico. En caso de que se observe alguna de estas circunstancias, desechar la vacuna.

Se debe dejar que la vacuna alcance la temperatura ambiente antes de su uso.

La vacuna debe agitarse bien antes de su uso.

Cuando se emplea un vial multidosis, cada dosis de 0,5 ml debe extraerse utilizando una aguja y una jeringa estériles; se deben tomar precauciones para evitar la contaminación de los componentes.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Version number: GDS018/IPI018/ Date: 26 August 2022
Exclusiva Panama – EMA
© [2023] GlaxoSmithKline Group of Companies or its licensor

Titular:
GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
89, rue de l'Institut - 1330 Rixensart, Bélgica.
Tel: (32) 2 656 81 11 Fax: (32) 2 656 80 00
Fabricante:
GlaxoSmithKline Biologicals, Francia.
637 Rue des Aulnois Saint-Amant-Les-Eaux, 59230 Saint-Amand-les-Eaux
+33 3 27 28 64 00