489371

Synflorix™

DESCRIPTION
Synflorix™ suspension for injection
Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (~~adsorbed~~)
One dose (0.5 ml) contains 1 microgram of polysaccharide for serotypes 1[1,2], 5[1,2], 6B[1,2], 7F[1,2], 9V[1,2], 14[1,2] and 23F[1,2], and 3 micrograms of polysaccharide for serotypes 4[1,2], 18C[1,3] and 19F[1,4].

[1] adsorbed on aluminium phosphate	0.5 milligram Al^{3+}
[2] conjugated to protein D (derived from non-typeable *Haemophilus influenzae*) carrier protein	9-16 micrograms
[3] conjugated to tetanus toxoid carrier protein	5-10 micrograms
[4] conjugated to diphtheria toxoid carrier protein	3-6 micrograms

Excipients: sodium chloride, 2-phenoxyethanol (5 milligrams), water for injections

ADMINISTRATION
Synflorix™ is for intramuscular injection. The preferred sites are anterolateral aspect of the thigh in infants or the deltoid muscle of the upper arm in young children (see also sections Immunization Schedule and Precautions).
Synflorix™ is a turbid white suspension. A fine white deposit with a clear colourless supernatant may be observed upon storage of the vial. This does not constitute a sign of deterioration.
The content of the vial should be inspected visually both before and after shaking for any foreign particulate matter and/or abnormal physical appearance prior to administration.
In the event of either being observed, discard the vaccine.
The vaccine should be allowed to reach room temperature before use.
The vaccine should be well shaken before use.
Once opened, multidose vial should be kept in a refrigerator (2°C – 8°C).
The 4-dose vial of ***Synflorix™*** from which one or more doses of vaccine have been removed during an immunization session may be used in subsequent immunization sessions for up to a maximum of 28 days, provided that all of the following conditions are met (as described in the WHO policy statement: The use of opened multidose vials in subsequent immunization sessions. WHO/V&B/00.09):
- The expiry date has not passed;
- The vaccines are stored under appropriate cold chain conditions;
- The vaccine vial septum has not been submerged in water;
- Aseptic technique has been used to withdraw all doses;
- The vaccine vial monitor (VVM), if attached, has not reached the discard point.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

IMMUNIZATION SCHEDULE
Active immunization against invasive disease, pneumonia and acute otitis media caused by *Streptococcus pneumoniae* in infants and children from 6 weeks up to 5 years of age. See sections Precautions and Pharmacological properties for information on protection against specific pneumococcal serotypes.
The use of ***Synflorix™*** should be determined on the basis of official recommendations taking into consideration the impact on pneumococcal diseases in different age groups as well as the variability of the epidemiology in different geographical areas.
Vaccination schedule
<u>*Infants from 6 weeks to 6 months of age*</u>:
Three-dose primary series
The recommended immunization series to ensure optimal protection consists of four doses, each of 0.5 ml. The primary infant series consists of three doses with the first dose usually given at 2 months of age and with an interval of at least 1 month between doses. The first dose may be given as early as 6 weeks of age. A booster (fourth) dose is recommended at least 6 months after the last primary dose and may be given from the age of 9 months onwards (preferably between 12 and 15 months of age) (see sections Precautions and Pharmacological properties)
Two-dose primary series
Alternatively, when ***Synflorix™*** is given as part of a routine infant immunization programme, a series consisting of three doses, each of 0.5 ml may be given. The first dose may be given as early as 6 weeks of age, with a second dose administered 2 months later. A booster (third) dose is recommended at least 6 months after the last primary dose and may be given from the age of 9 months onwards (preferably between 12 and 15 months of age) (see section Pharmacological properties).
<u>*Unvaccinated infants and children ≥ 7 months of age*</u>
- infants aged 7-11 months: The vaccination schedule consists of two primary doses of 0.5 ml with an interval of at least 1 month between doses. A booster (third) dose is recommended in the second year of life with an interval of at least 2 months after the last primary dose.
- children aged 12 months - 5 years: The vaccination schedule consists of two doses of 0.5 ml with an interval of at least 2 months between doses.

Official recommendations should be taken into account when immunizing with ***Synflorix™*** (for preterm infants see sections Side effects and Pharmacological properties).
It is recommended that subjects who receive a first dose of ***Synflorix™*** complete the full vaccination course with ***Synflorix™***.
<u>*Special populations*</u>
In individuals who have underlying conditions predisposing them to invasive pneumococcal disease (such as sickle cell disease (SCD) or Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection) ***Synflorix™*** may be given (see sections Precautions and Pharmacological properties):
- in infants as described under "Three-dose primary series" above.
- in unvaccinated children ≥ 7 months of age and under 2 years of age as described under "Unvaccinated infants and children ≥ 7 months of age" above.

<u>*Paediatric population*</u>
The safety and efficacy of ***Synflorix™*** in children over 5 years of age have not been established.
Use with other vaccines
Synflorix™ can be given concomitantly with any of the following monovalent or combination vaccines [including DTPa-HBV-IPV/Hib and DTPw-HBV/Hib]: diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine (DTPa), hepatitis B vaccine (HBV), inactivated polio vaccine (IPV), *Haemophilus influenzae* type b vaccine (Hib), diphtheria-tetanus-whole cell pertussis vaccine (DTPw), measles-mumps-rubella vaccine (MMR), varicella vaccine (V), meningococcal serogroup C conjugate vaccine (CRM_{197} and TT conjugates), meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y conjugate vaccine (TT conjugate), oral polio vaccine (OPV) and oral rotavirus vaccine. Different injectable vaccines should always be given at different injections sites.
Clinical studies demonstrated that the immune responses and the safety profiles of the co-administered vaccines were unaffected, with the exception of the inactivated poliovirus type 2 response, for which inconsistent results were observed across studies (seroprotection ranging from 78% to 100%). In addition when the meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y vaccine (TT conjugate) was co-administered with a booster dose of ***Synflorix™*** during the second year of life in children primed with 3 doses of ***Synflorix™***, lower antibody geometric mean concentration (GMC) and opsonophagocytic assay geometric mean titre (OPA GMT) were observed for one pneumococcal serotype (18 C). There was no impact of co-administration on the other nine pneumococcal serotypes. Enhancement of antibody response to Hib-TT conjugate, diphtheria and tetanus antigens was observed. The clinical relevance of the above observations is unknown.
Use with systemic immunosuppressive medicinal products
As with other vaccines it may be expected that in patients receiving immunosuppressive treatment an adequate response may not be elicited.
Use with prophylactic administration of antipyretics
See section Precautions.

SIDE EFFECTS
Summary of the safety profile
Safety assessment of ***Synflorix™*** was based on clinical trials involving the administration of 63,905 doses of ***Synflorix™*** to 22,429 healthy children and 137 preterm infants as primary vaccination. Furthermore, 19,466 children and 116 preterm infants received a booster dose of ***Synflorix™*** in the second year of life.
Safety was also assessed in 435 previously unvaccinated children from 2 to 5 years old of which 285 subjects received 2 doses of ***Synflorix™***.
In all trials, ***Synflorix™*** was administered concurrently with the recommended childhood vaccines.
In infants, the most common adverse reactions observed after primary vaccination were redness at the injection site and irritability which occurred after approximately 41% and 55% of all doses respectively. Following booster vaccination, the most common adverse reactions were pain at the injection site and irritability, which occurred at approximately 51% and 53% respectively. The majority of these reactions were of mild to moderate severity and were not long lasting.
No increase in the incidence or severity of the adverse reactions was seen with subsequent doses of the primary vaccination series.
Local reactogenicity of primary vaccination course was similar in infants < 12 months of age and in children > 12 months of age except for injection site pain for which the incidence increased with increasing age: pain was reported by more than 39% of the infants < 12 months of age and by more than 58% of the children > 12 months of age.
Following booster vaccination, children > 12 months of age are more likely to experience injection site reactions compared to the rates observed in infants during the primary series with ***Synflorix™***.
Following catch-up vaccination in children 12 to 23 months of age, urticaria was reported more frequently (uncommon) compared to the rates observed in infants during primary and booster vaccination.
Reactogenicity was higher in children receiving whole cell pertussis vaccines concomitantly. In a clinical study children received either ***Synflorix™*** (N=603) or 7-valent Prevenar (N=203) concomitantly with a DTPw containing vaccine. After the primary vaccination course, fever ≥38°C and >39°C was reported respectively in 86.1% and 14.7% of children receiving ***Synflorix™*** and in 82.9% and 11.6% of children vaccinated with 7-valent Prevenar.
In comparative clinical studies, the incidence of local and general adverse events reported within 4 days after each vaccination dose was within the same range as after vaccination with 7-valent Prevenar.
Tabulated list of adverse reactions
Adverse reactions (for all age groups) considered as being at least possibly related to vaccination have been categorised by frequency.
Frequencies are reported as:

Very common:	(≥ 1/10)
Common:	(≥1/100 to <1/10)
Uncommon:	(≥1/1,000 to <1/100)
Rare:	(≥1/10,000 to <1/1,000)
Very rare:	(<1/10,000)

System Organ Class	Frequency	Adverse reactions
Clinical trials		
Immune system disorders	Rare	Allergic reactions (such as allergic dermatitis, atopic dermatitis, eczema)
	Very rare	Angioedema
Metabolism and nutrition disorders	Very common	Appetite lost
Psychiatric disorders	Very common	Irritability
	Uncommon	Crying abnormal
Nervous system disorders	Very common	Drowsiness
	Rare	Convulsions (including febrile convulsions)
Vascular disorders	Very rare	Kawasaki disease
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Uncommon	Apnoea in very premature infants (≤28 weeks of gestation) (see section Precautions)
Gastrointestinal disorders	Uncommon	Diarrhoea, vomiting
Skin and subcutaneous tissue disorders	Uncommon	Rash
	Rare	Urticaria
General disorders and administration site conditions	Very common	Pain, redness, swelling at the injection site, fever ≥38°C rectally (age < 2 years)
	Common	Injection site reactions like injection site induration, fever >39°C rectally (age < 2 years)
	Uncommon	Injection site reactions like injection site haematoma, haemorrhage and nodule
Adverse reactions additionally reported after booster vaccination of primary series and/or catch-up vaccination:		
Nervous system disorders	Uncommon	Headache (age 2 to 5 years)
Gastrointestinal disorders	Uncommon	Nausea (age 2 to 5 years)
General disorders and administration site conditions	Common	Fever ≥38°C rectally (age 2 to 5 years)
	Uncommon	Injection site reactions like pruritus, fever > 40°C rectally (age < 2 years), fever >39°C rectally (age 2 to 5 years), diffuse swelling of the injected limb, sometimes involving the adjacent joint
Post-marketing experience		
Immune system disorders	Very rare	Anaphylaxis
Nervous system disorders	Rare	Hypotonic-hyporesponsive episode

Special populations
Safety of ***Synflorix™*** was assessed in 83 HIV positive (HIV+/+) infants (asymptomatic or with mild symptoms according to WHO classification), 101 HIV negative infants born from HIV positive mothers (HIV+/-) and 50 infants with sickle cell disease (SCD), receiving primary vaccination. Of these, 76, 96 and 49 infants, respectively, received a booster dose. Safety of ***Synflorix™*** was also assessed in 50 children with SCD starting vaccination at 7-11 months of age, all of them receiving the booster vaccination, and in 50 children with SCD starting vaccination at 12-23 months of age. Results suggest comparable reactogenicity and safety profile of ***Synflorix™*** between these high risk groups and healthy children.

CONTRAINDICATIONS
Synflorix™ should not be administered to subjects with known hypersensitivity to any component of the vaccine (see section Description).
As with other vaccines, the administration of ***Synflorix™*** should be postponed in subjects suffering from acute severe febrile illness. However, the presence of a minor infection, such as a cold, should not result in the deferral of vaccination.

PRECAUTIONS
It is good clinical practice to precede vaccination by a review of the medical history (especially with regard to previous vaccination and possible occurrence of undesirable events) and a clinical examination.
As with all injectable vaccines, appropriate medical treatment and supervision should always be readily available in case of a rare anaphylactic reaction following the administration of the vaccine.
The potential risk of apnoea and the need for respiratory monitoring for 48-72h should be considered when administering the primary immunization series to very premature infants (born ≤ 28 weeks of gestation) and particularly for those with a previous history of respiratory immaturity. As the benefit of vaccination is high in this group of infants, vaccination should not be withheld or delayed.
Synflorix™ should under no circumstances be administered intravascularly or intradermally. No data are available on subcutaneous administration of ***Synflorix™***.
In children as of 2 years of age, syncope (fainting) can occur following, or even before, any vaccination as a psychogenic response to the needle injection. It is important that procedures are in place to avoid injury from faints.
As for other vaccines administered intramuscularly, ***Synflorix™*** should be given with caution to individuals with thrombocytopenia or any coagulation disorder since bleeding may occur following an intramuscular administration to these subjects.
Official recommendations for the immunization against diphtheria, tetanus and *Haemophilus influenzae* type b should also be followed.
There is insufficient evidence that ***Synflorix™*** provides protection against pneumococcal serotypes not contained in the vaccine except the cross-reactive serotype 19A (see section Pharmacological properties) or against non-typeable *Haemophilus influenzae*. ***Synflorix™*** does not provide protection against other micro-organisms.
As with any vaccine, ***Synflorix™*** may not protect all vaccinated individuals against invasive pneumococcal disease, pneumonia or otitis media caused by the serotypes in the vaccine and the cross-reactive serotype 19A. In addition, as otitis media and pneumonia are caused by many micro-organisms other than the *Streptococcus pneumoniae* serotypes represented by the vaccine, the overall protection against these diseases is expected to be limited and substantially lower than protection against invasive disease caused by the serotypes in the vaccine and serotype 19A (see section Pharmacological properties).
In clinical trials ***Synflorix™*** elicited an immune response to all ten serotypes included in the vaccine, but the magnitude of the responses varied between serotypes. The functional immune response to serotypes 1 and 5 was lower in magnitude than the response against all other vaccine serotypes. It is not known whether this lower functional immune response against serotypes 1 and 5 will result in lower protective efficacy against invasive disease, pneumonia or otitis media caused by these serotypes (see section Pharmacological properties).
Synflorix™ is indicated for use in children aged from 6 weeks up to 5 years. Children should receive the dose regimen of ***Synflorix™*** that is appropriate to their age at the time of commencing the vaccination series (see section Immunization Schedule). Safety and immunogenicity data are not yet available in children above 5 years of age.
Children with impaired immune responsiveness, whether due to the use of immunosuppressive therapy, a genetic defect, HIV infection, prenatal exposure to anti-retroviral therapy and/or to HIV, or other causes, may have reduced antibody response to vaccination.
Safety and immunogenicity data are available for HIV infected infants (asymptomatic or with mild symptoms according to WHO classification), HIV negative infants born from HIV positive mothers and children with sickle cell disease (see sections Side effects and Pharmacological properties). Safety and immunogenicity data for ***Synflorix™*** are not available for individuals in other specific immunocompromised groups and vaccination should be considered on an individual basis (see section Immunization Schedule).
Children younger than 2 years old should receive the appropriate-for-age ***Synflorix™*** vaccination series (see section Immunization Schedule). The use of pneumococcal conjugate vaccine does not replace the use of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccines in children ≥ 2 years of age with conditions (such as sickle cell disease, asplenia, HIV infection, chronic illness, or those who have other immunocompromising conditions) placing them at higher risk for invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae*. Whenever recommended, children at risk who are ≥ 24 months of age and already primed with ***Synflorix™*** should receive 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. The interval between the pneumococcal conjugate vaccine (***Synflorix™***) and the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine should not be less than 8 weeks. There are no data available to indicate whether the administration of pneumococcal polysaccharide vaccine to ***Synflorix™*** primed children may result in hyporesponsiveness to further doses of pneumococcal polysaccharide or to pneumococcal conjugate vaccine.
Prophylactic administration of antipyretics before or immediately after vaccine administration can reduce the incidence and intensity of post-vaccination febrile reactions. Clinical data generated with paracetamol and ibuprofen suggest that the prophylactic use of paracetamol might reduce the fever rate, while prophylactic use of ibuprofen showed a limited effect in reducing fever rate. The clinical data suggest that paracetamol might reduce the immune response to ***Synflorix™***. However, the clinical relevance of this observation is not known.
The use of prophylactic antipyretic medicinal products is recommended:
- for all children receiving ***Synflorix™*** simultaneously with vaccines containing whole cell pertussis because of higher rate of febrile reactions (see section Side effects).
- for children with seizure disorders or with a prior history of febrile seizures.

Antipyretic treatment should be initiated according to local treatment guidelines.
Pregnancy and lactation
As ***Synflorix™*** is not intended for use in adults, adequate human data on use during pregnancy or lactation and adequate animal reproduction studies are not available.
Overdose
No case of overdose has been reported.
Preclinical safety data
Studies with an 11-valent vaccine formulation representative for ***Synflorix™*** revealed no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, single and repeated dose toxicity.
Incompatibilities
In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES
For this section see WHO Product Information on the WHO website

STORAGE
The expiry date of the vaccine is indicated on the label and packaging.
Store in a refrigerator (2°C – 8°C).
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.
For storage condition after first opening see section Administration.

PRESENTATION
Synflorix™ is presented in a vial (type I glass) for 4 doses (2 ml) with a stopper (butyl rubber). Pack size of 100.
Vaccine Vial Monitor (see VVM pictogram at the end of the leaflet)
The Vaccine Vial Monitor (VVM) is part of the 4-dose vial label used for all ***Synflorix™*** batches supplied by GlaxoSmithKline Biologicals. The colour dot that appears on the 4-dose vial label is a VVM. This is a time-temperature sensitive dot that provides an indication of the cumulative heat to which the vial has been exposed. It warns the end user when exposure to heat is likely to have degraded the vaccine beyond an acceptable level.
The interpretation of the VVM is simple. Focus on the central square. Its colour will change progressively. As long as the colour of this square is lighter than the colour of the ring, then the vaccine can be used. As soon as the colour of the central square is the same colour as the ring or of a darker colour than the ring, then the vial should be discarded.
It is absolutely critical to ensure that the storage conditions specified above (in particular the cold chain) are complied with. GlaxoSmithKline Biologicals will assume no liability in the event ***Synflorix™*** has not been stored in compliance with the storage instructions.
For further information, please contact the manufacturer.
Synflorix **is a trade mark of the GSK group of companies.**

DESCRIPTION
Synflorix™ suspension pour préparations injectables
Vaccin pneumococcique polysaccharidique conjugué (adsorbé)
Une dose (0,5 ml) contient 1 microgramme de polysaccharide pour les sérotypes 1[1,2], 5[1,2], 6B[1,2], 7F[1,2], 9V[1,2], 14[1,2] et 23F[1,2] et 3 microgrammes de polysaccharide pour les sérotypes 4[1,2], 18C[1,3] et 19F[1,4].

[1] adsorbé sur phosphate d'aluminium	0,5 milligramme Al^{3+}
[2] conjugué à la protéine vectrice D (dérivée d'*Haemophilus influenzae non typable)*	9-16 microgrammes
[3] conjugué à la protéine vectrice de l'anatoxine tétanique	5-10 microgrammes
[4] conjugué à la protéine vectrice de l'anatoxine diphtérique	3-6 microgrammes

Excipients : chlorure de sodium, 2-phénoxyéthanol, eau pour injections.

ADMINISTRATION
Synflorix™ est administré par injection intramusculaire. Les sites recommandés sont la face antéro-latérale de la cuisse chez les nourrissons ou le muscle deltoïde chez les jeunes enfants (voir aussi les rubriques « Schéma de vaccination » et « Précautions »).
Synflorix™ se présente sous forme de suspension blanche trouble. Un fin dépôt blanc avec un surnageant incolore limpide peut être observé durant le stockage du flacon. Cela ne constitue pas un signe de détérioration.
Avant l'administration, le contenu du flacon doit être examiné avant et après l'avoir agité pour détecter la présence de particules étrangères et/ou un aspect physique anormal.
En cas de présence de particules étrangères ou de modification de l'aspect, ne pas utiliser le vaccin.
Le vaccin doit être amené à température ambiante avant utilisation.
Bien agiter le vaccin avant utilisation.
Après ouverture, le flacon multidoses doit être conservé au réfrigérateur (2°C – 8°C).
Le flacon de 4 doses de ***Synflorix™*** duquel une ou plusieurs doses de vaccin ont été prélevées durant une séance de vaccination peut être utilisé pour les séances de vaccination suivantes pendant un maximum de 28 jours, pourvu que toutes les conditions suivantes soient respectées (comme décrit dans la Déclaration de politique générale de l'OMS : utilisation au cours de séances ultérieures de vaccination de flacons de vaccin multidoses entamés [WHO/V&B/00.09]) :
- la date d'expiration n'est pas dépassée ;
- les vaccins sont stockés dans des conditions respectueuses de la chaîne du froid ;
- la membrane du flacon de vaccination n'a pas été plongée dans l'eau ;
- une technique aseptique a été utilisée pour retirer toutes les doses ;
- la pastille de contrôle du vaccin (PCV), si elle se trouve sur le flacon, n'a pas atteint le point limite d'utilisation.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

SCHÉMA DE VACCINATION
Immunisation active contre les infections invasives, la pneumonie et les otites moyennes aiguës causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les nourrissons et enfants âgés de 6 semaines à 5 ans. Voir rubriques « Précautions » et « Propriétés pharmacologiques » pour les informations sur la protection contre les sérotypes pneumococciques spécifiques.
Synflorix™ doit être utilisé selon les recommandations officielles qui tiennent compte de l'impact des maladies pneumococciques dans les différents groupes d'âge ainsi que de la variabilité de l'épidémiologie dans les différentes zones géographiques.
Schéma de vaccination
<u>*Nourrissons âgés de 6 semaines à 6 mois*</u> :
Primovaccination en trois doses
Le schéma de primovaccination recommandé pour garantir une protection optimale comporte quatre doses de 0,5 ml chacune. Chez le nourrisson, la primovaccination comporte trois doses, la première dose étant généralement administrée à l'âge de 2 mois, avec un intervalle d'au moins un mois entre chaque dose. La première dose peut être administrée dès l'âge de 6 semaines.
Une dose de rappel (quatrième dose) est recommandée 6 mois au moins après la dernière dose de primovaccination et peut être administrée dès l'âge de 9 mois (de préférence entre l'âge de 12 et 15 mois) (voir rubriques « Précautions » et « Propriétés pharmacologiques »).
Primovaccination en deux doses
Sinon, lorsque ***Synflorix™*** est administré dans le cadre d'un programme de vaccinations infantiles de routine, un schéma comportant trois doses de 0,5 ml chacune peut être utilisé. La première dose peut être administrée dès l'âge de 6 semaines et une seconde 2 mois plus tard. Une dose de rappel (troisième dose) est recommandée 6 mois au moins après la dernière dose de la primovaccination et peut être administrée dès l'âge de 9 mois (de préférence entre 12 et 15 mois) (voir rubrique « Propriétés pharmacologiques »).
<u>*Nourrissons et enfants ≥ 7 mois non vaccinés:*</u>
- Nourrissons âgés de 7 à 11 mois : le schéma de primovaccination comporte deux doses de primovaccination de 0,5 ml administrées à intervalle d'au moins un mois entre chaque dose. Une dose de rappel (troisième dose) est recommandée au cours de la deuxième année de vie avec un intervalle d'au moins 2 mois après la dernière dose de la primovaccination.
- Enfants âgés de 12 mois à 5 ans : le schéma de primovaccination comporte deux doses de 0,5 ml administrées à intervalle d'au moins 2 mois entre chaque dose.

Les recommandations officielles doivent être prises en compte pour la vaccination par ***Synflorix™***
(pour les prématurés, voir rubriques « Effets indésirables » et « Propriétés pharmacologiques »).
Il est recommandé que les sujets qui reçoivent une première dose de ***Synflorix™*** terminent le schéma de vaccination complet avec ***Synflorix™***.
<u>*Populations particulières*</u>
Chez les personnes dont les affections sous-jacentes prédisposent à une infection invasive pneumococcique (telles que la drépanocytose ou l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine [VIH]), ***Synflorix™*** peut être administré (voir rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Propriétés pharmacologiques ») :
- chez les nourrissons, comme décrit ci-dessus sous « Primovaccination en trois doses ».
- chez les enfants non vaccinés âgés ≥ 7 mois et de moins de 2 ans, comme décrit ci-dessus sous « Nourrissons et enfants ≥ 7 mois non vaccinés ».

<u>*Population pédiatrique*</u>
La sécurité et l'efficacité de ***Synflorix™*** chez les enfants âgés de plus de 5 ans n'ont pas été établies.
Utilisation avec d'autres vaccins
Synflorix™ peut être co-administré avec les vaccins monovalents ou combinés suivants (incluant DTCa-HepB, PVI/Hib et DTCe/HepB/Hib) : vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire (DTCa), vaccin contre l'hépatite B (HepB), vaccin poliomyélitique inactivé (VPI), vaccin *Haemophilus influenzae* type b vaccine (Hib), vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux à germes entiers (DTCe), vaccin rougeole, oreillons, rubéole (ROR), vaccin varicelleux (V), vaccin méningococcique C conjugué (vaccins conjugués à la protéine CRM_{197} et à l'anatoxine tétanique), vaccin méningococcique A, C, W-135 et Y conjugué (conjugué à l'anatoxine tétanique), vaccin poliomyélitique oral (VPO) et vaccin oral contre le rotavirus. Les différents vaccins injectables doivent toujours être administrés à des sites d'injection différents.
Les études cliniques ont démontré que les réponses immunitaires et les profils de tolérance des vaccins co-administrés n'étaient pas modifiés, à l'exception de la réponse au poliovirus de type 2 inactivé, pour lequel des résultats inconsistants ont été observés dans les études (séroprotection variant de 78 % à 100 %). De plus, lorsque le vaccin méningococcique A, C, W-135 et Y conjugué (conjugué à l'anatoxine tétanique) a été administré simultanément avec une dose de rappel de ***Synflorix™*** au cours de la deuxième année de vie d'enfants primovaccinés avec 3 doses de ***Synflorix™***, une moyenne géométrique de concentrations (MGC) et une moyenne géométrique des titres (MGT) par test OPA (activité fonctionnelle opsonisante) en anticorps plus faibles ont été observées pour un sérotype pneumococcique (18C). L'administration concomitante n'a eu aucune répercussion sur les neuf autres sérotypes pneumococciques. Une augmentation de la réponse immunitaire au conjugué Hib-anatoxine tétanique et aux antigènes diphtériques et tétaniques a été observée. La pertinence clinique de ces observations est inconnue.
Utilisation avec des traitements immunosuppresseurs systémiques
Comme avec les autres vaccins, il est possible qu'une réponse adéquate ne soit pas obtenue chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur.
Utilisation avec des antipyrétiques en traitement prophylactique
Voir rubrique « Précautions ».

EFFETS INDESIRABLES
Résumé du profil de tolérance
L'évaluation de la sécurité de ***Synflorix™*** s'est fondée sur des études cliniques impliquant l'administration de 63 905 doses de ***Synflorix™*** en primovaccination à 22 429 enfants sains et 137 prématurés. De plus, 19 466 enfants et 116 prématurés ont reçu une dose de rappel de ***Synflorix™*** au cours de leur deuxième année de vie.
La sécurité a également été évaluée chez 435 enfants auparavant non vaccinés de 2 à 5 ans, parmi lesquels 285 ont reçu 2 doses de ***Synflorix™***.
Dans toutes les études, ***Synflorix™*** a été administré simultanément avec les vaccins pédiatriques recommandés.
Chez les nourrissons, les réactions indésirables les plus fréquentes observées après la primovaccination ont été une rougeur au site d'injection et une irritabilité, qui sont survenues après environ 41 % et 55 % respectivement de toutes les doses. Après la vaccination de rappel, les réactions indésirables les plus fréquentes étaient également la douleur au site d'injection et l'irritabilité, survenues respectivement dans environ 51 % et 53 % des cas. La majorité de ces réactions a été d'intensité légère à modérée et de courte durée.
Aucune augmentation de l'incidence ou de la sévérité des réactions indésirables n'a été observée après l'administration des doses suivantes du schéma de primovaccination.
La réactogénicité locale du programme de primovaccination était similaire chez les nourrissons de moins de 12 mois et chez les enfants de plus de 12 mois, sauf pour la douleur au site d'injection, dont l'incidence augmentait avec l'âge : la douleur a été signalée chez plus de 39 % des nourrissons de moins de 12 mois et chez plus de 58 % des enfants de plus de 12 mois.
Après la vaccination de rappel, les enfants de plus de 12 mois sont plus susceptibles de présenter des réactions au site d'injection par rapport aux proportions constatées chez les nourrissons lors de la primovaccination avec ***Synflorix™***.
Après une vaccination de rattrapage chez des enfants âgés de 12 à 23 mois, une urticaire a été signalée plus fréquemment (effet indésirable peu fréquent) par rapport aux proportions constatées chez les nourrissons lors de la primovaccination et de la vaccination de rappel.
La réactogénicité a été plus élevée chez les enfants recevant simultanément un vaccin coquelucheux à germes entiers. Dans une étude clinique, les enfants ont reçu ***Synflorix™*** (N = 603) ou Prevenar 7-valent (N = 203) avec un vaccin DTCe. Après la primovaccination, une fièvre ≥ 38°C et > 39°C a été rapportée respectivement chez 86,1 % et 14,7 % des enfants ayant reçu ***Synflorix™*** et 82,9 % et 11,6 % des enfants vaccinés avec Prevenar 7-valent.
Dans les études cliniques comparatives, l'incidence d'événements indésirables locaux et systémiques rapportés dans les 4 jours suivant chaque dose de vaccination a été comparable à celle observée après la vaccination avec Prevenar 7-valent.
Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau
Les réactions indésirables (pour toutes les classes d'âge) considérées comme ayant une relation au moins possible avec la vaccination ont été classifiées par fréquences.
Les fréquences sont définies comme :

Très fréquent :	(≥ 1/10)
Fréquent :	(≥ 1/100, < 1/10)
Peu fréquent :	(≥ 1/1 000, < 1/100)
Rare :	(≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Très rare :	(<1/10 000)

Classe de système d'organe	Fréquence	Réactions indésirables
Essais cliniques		
Affections du système immunitaire	Rare	Réactions allergiques (telles que dermatite allergique, dermatite atopique, eczéma)
	Très rare	Angiœdème
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Perte d'appétit
Affections psychiatriques	Très fréquent	Irritabilité
	Peu fréquent	Pleurs anormaux
Affections du système nerveux	Très fréquent	Somnolence
	Rare	Convulsions (y compris convulsions fébriles)
Affections vasculaires	Très rare	Maladie de Kawasaki
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Apnée chez les grands prématurés (≤ 28 semaines de gestation) (voir rubrique « Précautions »)
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Diarrhée, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Éruption cutanée
	Rare	Urticaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Douleur, rougeur, gonflement au site d'injection, fièvre ≥ 38°C au niveau rectal (âge < 2 ans)
	Fréquent	Réactions au site d'injection, par ex. induration, fièvre > 39°C au niveau rectal (âge < 2 ans)
	Peu fréquent	Réactions au site d'injection, par ex. hématome, hémorragie et nodule
Réactions indésirables supplémentaires observées après la vaccination de rappel suite à la primovaccination ou après une vaccination de rattrapage :		
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Céphalées (âge 2 à 5 ans)
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Nausées (âge 2 à 5 ans)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fièvre ≥ 38°C au niveau rectal (âge 2 à 5 ans)
	Peu fréquent	Réactions au site d'injection, par ex. prurit, fièvre > 40°C au niveau rectal (âge < 2 ans), fièvre > 39°C au niveau rectal (âge 2 à 5 ans), gonflement diffus du membre injecté, parfois impliquant l'articulation voisine
Données de pharmacovigilance		
Affections du système immunitaire	Très rare	Anaphylaxie
Affections du système nerveux	Rare	Épisode d'hypotonie-hyporéactivité

Populations particulières
La sécurité d'emploi de ***Synflorix™*** a été évaluée chez 83 enfants séropositifs (VIH+/+) (asymptomatiques ou avec symptômes légers selon la classification de l'OMS), 101 enfants séronégatifs nés de mères séropositives (VIH+/-) et 50 enfants atteints de drépanocytose recevant une primovaccination. Parmi ceux-ci, 76, 96 et 49 enfants respectivement ont reçu une dose de rappel. La sécurité d'emploi de ***Synflorix™*** a également été évaluée chez 50 enfants souffrant de drépanocytose commençant la vaccination à 7-11 mois, tous recevant la dose de rappel, et chez 50 enfants souffrant de drépanocytose commençant la vaccination à 12-23 mois. Les résultats suggèrent une réactogénicité et un profil de sécurité de ***Synflorix™*** comparables entre ces groupes à haut risque et ces enfants sains.

CONTRE-INDICATIONS
Synflorix™ ne doit pas être administré chez les sujets présentant une hypersensibilité connue à l'un des composants du vaccin (voir rubrique Description).
Comme avec les autres vaccins, l'administration de ***Synflorix™*** doit être différée chez les sujets présentant un syndrome fébrile aigu. Cependant, la présence d'une infection mineure telle qu'un rhume ne constitue pas une contre-indication à la vaccination.

PRECAUTIONS
La bonne pratique clinique consiste à faire précéder la vaccination d'une anamnèse (en particulier en ce qui concerne les vaccinations précédentes et la survenue éventuelle d'événements indésirables) et d'un examen clinique.
Comme avec tous les vaccins injectables, il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance pour le rare cas où surviendrait une réaction anaphylactique après l'administration du vaccin.
Le risque potentiel d'apnée et la nécessité d'une surveillance respiratoire pendant 48 à 72 heures doivent être pris en compte lors de l'administration du schéma de primovaccination à de grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) et notamment chez les nourrissons ayant des antécédents d'immaturité respiratoire. Le bénéfice de la vaccination étant élevé chez ces nourrissons, la vaccination ne doit pas être suspendue ou reportée.
Synflorix™ ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire ou intradermique. Il n'existe pas de données sur l'administration sous-cutanée de ***Synflorix™***.
Chez les enfants à partir de 2 ans, une syncope (évanouissement) peut se produire après ou même avant toute vaccination en réponse d'origine psychique à l'injection par aiguille. Il est important de pratiquer les injections dans un endroit permettant d'éviter les blessures liées à l'évanouissement.
Comme avec les autres vaccins administrés par voie intramusculaire, ***Synflorix™*** doit être administré avec prudence chez les sujets présentant une thrombopénie ou des troubles de la coagulation en raison du risque de saignement qui peut survenir après une injection intramusculaire chez ces sujets.
Les recommandations officielles pour la vaccination contre la diphtérie, le tétanos et l'*Haemophilus influenzae* de type b doivent également être suivies.
Il n'y a pas de preuve suffisante quant à une protection de ***Synflorix™*** contre des sérotypes pneumococciques non inclus dans le vaccin excepté pour le sérotype 19A par réaction croisée (voir rubrique « Propriétés pharmacologiques ») ou contre l'*Haemophilus influenzae* non typable. ***Synflorix™*** ne protège pas contre d'autres micro-organismes.
Comme pour tout vaccin, ***Synflorix™*** peut ne pas protéger tous les sujets vaccinés contre les infections pneumococciques invasives, les pneumonies ou les otites moyennes dues aux sérotypes vaccinaux et au sérotype 19A par réaction croisée. De plus, les otites moyennes et les pneumonies étant dues à de nombreux micro-organismes autres que les sérotypes vaccinaux de *Streptococcus pneumoniae*, la protection globale attendue contre ces maladies est limitée et nettement plus faible que la protection contre les maladies invasives causées par les sérotypes vaccinaux et le sérotype 19A (voir rubrique « Propriétés pharmacologiques »).
Dans les études cliniques, ***Synflorix™*** a induit une réponse immunitaire pour les dix sérotypes contenus dans le vaccin, mais le taux de réponse variait selon les sérotypes. La réponse immunitaire fonctionnelle aux sérotypes 1 et 5 a été d'une amplitude plus faible que celle observée avec les autres sérotypes vaccinaux. On ne sait pas si la réponse immunitaire fonctionnelle plus faible contre les sérotypes 1 et 5 pourrait entraîner une efficacité protectrice plus faible contre les infections invasives, les pneumonies ou les otites moyennes dues à ces sérotypes (voir rubrique « Propriétés pharmacologiques »).
Synflorix™ est indiqué chez l'enfant âgé de 6 semaines à 5 ans. Les enfants doivent recevoir le schéma de vaccination de ***Synflorix™*** adapté à leur âge déterminé au moment de l'initiation de la primovaccination (voir rubrique « Schéma de vaccination »). Les données de tolérance et d'immunogénicité ne sont pas encore disponibles chez les enfants de plus de 5 ans.
La réponse en anticorps à la vaccination peut être diminuée chez les enfants dont la fonction immunitaire est altérée en raison d'un traitement immunosuppresseur, d'une anomalie génétique, de l'infection par le VIH, d'une exposition prénatale à un traitement par antirétroviraux et/ou au VIH ou pour d'autres causes.
Il existe des données concernant la sécurité d'emploi et l'immunogénicité de ***Synflorix™*** chez les enfants infectés par le VIH (asymptomatiques ou avec symptômes légers selon la classification de l'OMS), chez les enfants séronégatifs nés de mères séropositives et chez les enfants atteints de drépanocytose (voir rubriques « Effets indésirables » et « Propriétés pharmacologiques ». Les données de sécurité d'emploi et d'immunogénicité de ***Synflorix™*** ne sont pas disponibles pour les personnes incluses dans d'autres groupes immunodéprimés spécifiques et la vaccination dans ces groupes à haut risque doit être envisagée au cas par cas (voir rubrique « Schéma de vaccination »).
Les enfants âgés de moins de 2 ans doivent recevoir le schéma de vaccination de ***Synflorix™*** adapté à leur âge (voir rubrique « Schéma de vaccination »). L'utilisation d'un vaccin pneumococcique conjugué ne remplace pas l'utilisation des vaccins pneumococciques polyosidiques à 23 valences chez les enfants âgés de 2 ans ou plus et présentant des pathologies particulières (telles qu'une drépanocytose, une asplénie, une infection par le VIH, une maladie chronique, ou ceux qui présentent une autre affectionimmunosuppressive) leur conférant un haut risque de maladie invasive à *Streptococcus pneumoniae*. Les enfants à risque âgés de 24 mois ou plus et ayant déjà reçu ***Synflorix™*** doivent recevoir un vaccin pneumococcique polyosidique à 23 valences lorsque celui-ci est recommandé. L'intervalle entre le vaccin pneumococcique conjugué (***Synflorix™***) et le vaccin pneumococcique polyosidique à 23 valences ne doit pas être inférieur à 8 semaines. Il n'y a pas de donnée disponible sur une éventuelle diminution de la réponse immunitaire induite lors de l'administration ultérieure de doses de vaccin pneumococcique polyosidique ou de vaccin pneumococcique conjugué chez des enfants ayant reçu une primovaccination par ***Synflorix™***.
L'administration prophylactique d'antipyrétiques avant ou immédiatement après l'administration des vaccins peut diminuer l'incidence et l'intensité des réactions fébriles après la vaccination. Les données cliniques générées avec le paracétamol et l'ibuprofène suggèrent que l'utilisation prophylactique du paracétamol pourrait réduire l'incidence des réactions fébriles, alors que l'utilisation prophylactique de l'ibuprofène a montré un effet limité dans la réduction de l'incidence des réactions fébriles. Les données cliniques suggèrent que le paracétamol pourrait réduire la réponse immunitaire à ***Synflorix™***. Cependant, la pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.
L'utilisation d'antipyrétiques prophylactiques est recommandée :
- pour les enfants recevant simultanément ***Synflorix™*** et un vaccin coquelucheux à germes entiers, en raison du taux plus élevé de réactions fébriles (voir rubrique « Effets indésirables »).
- pour les enfants ayant des antécédents de convulsions avec ou sans fièvre.

Le traitement antipyrétique doit être instauré selon les recommandations locales.
Grossesse et allaitement
Synflorix™ n'étant pas destiné à être administré chez l'adulte, il n'existe pas de données pertinentes sur son utilisation chez la femme pendant la grossesse ou l'allaitement et il n'a pas été mené d'études de reproduction pertinentes chez l'animal.
Surdosage
Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.
Données de sécurité préclinique
Les études conventionnelles de sécurité pharmacologique, toxicité avec une dose unique et avec des doses répétées, avec une formulation de vaccin à 11 valences représentatif de ***Synflorix™***, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Incompatibilités
En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES
Pour cette rubrique, se reporter à la fiche OMS d'information à l'usage des prescripteurs sur le site Internet de l'OMS.

CONSERVATION
La date de péremption du vaccin est indiquée sur l'étiquette et sur l'emballage.
A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler.
Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.
Pour les conditions de conservation après la première ouverture, voir rubrique Administration.

PRESENTATION
Synflorix™ est présenté en flacons (verre de type I) contenant 4 doses (2 ml) avec bouchon (caoutchouc butyle). Boîte de 100.
Pastille de contrôle du vaccin (voir le pictogramme de la PCV à la fin de la notice)
La pastille de contrôle du vaccin (PCV) fait partie de l'étiquette du flacon pour 4 doses, utilisée pour tous les lots de ***Synflorix™*** fournis par GlaxoSmithKline Biologicals.
Le point de couleur qui figure sur l'étiquette du flacon pour 4 doses est une PCV. C'est une pastille thermosensible qui donne une indication de la chaleur cumulée à laquelle le flacon a été exposé. Elle avertit l'utilisateur final lorsque l'exposition à la chaleur peut avoir dégradé le vaccin au-delà d'un niveau acceptable.
L'interprétation de la PCV est simple. Contrôler le carré central. Sa couleur change progressivement. Tant que la couleur de ce carré est plus claire que celle de l'anneau, le vaccin peut être utilisé. Dès que le carré central est de la même couleur ou plus foncé que l'anneau, le flacon doit être éliminé.
Il est absolument essentiel de veiller à ce que les conditions de conservation indiquées ci-dessus (notamment la chaîne du froid) soient respectées. GlaxoSmithKline Biologicals n'assumera aucune responsabilité si ***Synflorix***™ n'a pas été conservé conformément aux instructions de conservation.
Pour plus d'informations, veuillez contacter le fabricant.
Synflorix **est une marque déposée du groupe GSK.**

DESCRIPCIÓN
Synflorix™ suspensión inyectable
Vacuna conjugada de polisacárido neumocócico (adsorbido)
Una dosis (0.5 ml) contiene 1 microgramo de polisacárido de los serotipos 1[1,2], 5[1,2], 6B[1,2], 7F[1,2], 9V[1,2], 14[1,2] y 23F[1,2], y 3 microgramos de polisacárido de los serotipos 4[1,2], 18C[1,3] y 19F[1,4].

[1] adsorbido en fosfato de aluminio	0.5 miligramos Al^{3+}
[2] conjugado a la proteína portadora, proteína D (derivada de *Haemophilus influenzae* no tipificable)	9-16 microgramos
[3] conjugado a la proteína portadora toxoide tetánico	5-10 microgramos
[4] conjugado a la proteína portadora toxoide diftérico	3-6 microgramos

Excipientes: cloruro sódico, 2-fenoxietanol, agua para inyectables

ADMINISTRACIÓN
Synflorix™ es para inyección intramuscular. Los sitios de administración preferidos son la cara anterolateral del muslo en los lactantes o el músculo deltoide de la parte superior del brazo en los niños pequeños (consulte también las secciones "Esquema de inmunización" y "Precauciones").
Synflorix™ es una suspensión blanca turbia. Bajo almacenamiento se suele observar en el frasco ámpula un depósito blanco fino con un sobrenadante incoloro transparente. Esto no constituye un signo de deterioro.
El contenido del frasco ámpula deberá examinarse visualmente tanto antes como después de agitarlo en busca de cualquier materia extraña en forma de partículas y/o aspecto físico anormal antes de la administración.
En caso de que se observe una u otra de estas anomalías, deseche la vacuna.
La vacuna deberá estar a temperatura ambiente antes de ser utilizada.
La vacuna deberá agitarse bien antes de su uso.
Una vez abierta, la ámpula multidosis deberá mantenerse refrigerada (2 °C a 8°C).
El frasco ámpula de 4 dosis de ***Synflorix™*** del cual se hayan extraído una o más dosis durante una sesión de inmunización se puede utilizar en sesiones de inmunización subsiguientes hasta un máximo de 28 días, siempre y cuando se cumplan todas las condiciones a continuación (descritas en la declaración de política de la OMS: El uso de frascos ámpulas multidosis abiertos en sesiones de inmunización subsiguientes. OMS/V&B/00.09):
- La fecha de vencimiento no haya pasado.
- Las vacunas se almacenen en condiciones de cadena de frío adecuadas.
- El septo del frasco ámpula de la vacuna no se haya sumergido en agua.
- Se utilicen técnicas asépticas para retirar las dosis.
- El monitor del frasco ámpula de la vacuna (VVM), si acoplado, no ha llegado al punto de desecho.

Cualquier producto no usado o material residual deberá eliminarse de conformidad con los requerimientos locales.

ESQUEMA DE INMUNIZACIÓN
Inmunización activa contra la enfermedad invasiva, la neumonía y la otitis media aguda causada por *Streptococcus pneumoniae* en lactantes y niños a partir de 6 semanas hasta 5 años de edad. Ver las secciones "Precauciones" y "Propiedades farmacológicas" para obtener información sobre protección contra serotipos específicos de neumococo.
El uso de ***Synflorix™*** debe determinarse con base en recomendaciones oficiales teniendo en cuenta el impacto sobre las enfermedades neumocócicas en diferentes grupos etarios así como también la variabilidad de la epidemiología en diferentes áreas geográficas.
Esquema de vacunación
<u>*Lactantes a partir de 6 semanas hasta 6 meses de edad:*</u>
Serie primaria de tres dosis
La serie de inmunización recomendada para asegurar una protección óptima consiste en cuatro dosis de 0.5 ml cada una. La serie infantil primaria consiste en tres dosis, la primera de las cuales se administra habitualmente a los 2 meses de edad con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. La primera dosis puede administrarse tan pronto como a las 6 semanas de edad.
Se recomienda una (cuarta) dosis de refuerzo al menos 6 meses tras la última dosis primaria y se puede administrar desde los 9 meses en adelante (preferentemente entre los 12 y 15 meses de edad) (ver las secciones "Precauciones" y "Propiedades farmacológicas").
Serie primaria de dos dosis
Alternativamente, cuando ***Synflorix™*** se administra como parte de un programa de inmunización infantil de rutina, puede administrarse una serie de tres dosis de 0.5 ml cada una. La primera dosis puede administrarse a partir de las 6 semanas de edad y la segunda dosis 2 meses más tarde. Se recomienda una (tercera) dosis de refuerzo al menos 6 meses tras la última dosis primaria y se puede administrar desde los 9 meses en adelante (preferentemente entre los 12 y 15 meses de edad) (ver la sección Propiedades farmacológicas).
<u>*Lactantes y niños mayores de 7 meses previamente no vacunados:*</u>
- lactantes de entre 7 y 11 meses: El esquema de vacunación consiste en dos dosis principales de 0.5 ml con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. Se recomienda una (tercera) dosis de refuerzo en el segundo año de vida con un intervalo de al menos 2 meses luego de la última dosis principal.
- niños de entre 12 meses y 5 años: El esquema de vacunación consiste en dos dosis de 0.5 ml con un intervalo de al menos 2 meses entre las dosis.

Deberán observarse las recomendaciones oficiales al inmunizar con ***Synflorix™*** (para bebés prematuros, ver las secciones Efectos secundarios y Propiedades farmacológicas).
Se recomienda que los sujetos que reciban una primera dosis de ***Synflorix™*** completen la serie completa de vacunación con ***Synflorix™***.
<u>*Poblaciones especiales*</u>
En individuos que sufren de afecciones subyacentes que los predispongan a la enfermedad invasiva neumocócica (como anemia drepanocítica [SCD] o infección por el virus de inmunodeficiencia humana [VIH]), se puede administrar ***Synflorix™*** (ver las secciones "Precauciones" y "Propiedades farmacológicas":
- en infantes como se describe anteriormente en "Serie primaria de tres dosis".
- en niños no vacunados con más de 7 meses y menos de 2 años de edad, como se describe en "Lactantes y niños mayores de 7 meses no vacunados previamente".

<u>*Población pediátrica*</u>
No se han establecido la seguridad y eficacia de ***Synflorix™*** en niños mayores de 5 años.
Uso con otras vacunas
Synflorix™ puede administrarse concomitantemente con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o mixtas [incluidas DTPa-HBV-IPV/Hib y DTPw-HBV/Hib]: vacuna antidiftérica-antitetánica-antipertussis acelular (DTPa), vacuna antihepatitis B (HBV), vacuna antipoliomielítica inactivada (IPV), vacuna anti-*Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacuna antidiftérica-antitetánica-antipertussis a base de células completas (DTPw), vacuna contra el sarampión-paperas-rubéola (MMR), vacuna contra la varicela (V), vacuna conjugada antimeningocócica serogrupo C (conjugados CRM_{197} y TT), vacuna conjugada contra el meningococo de serogrupos A, C, W-135 e Y (conjugado TT), vacuna antipoliomielítica oral (OPV) y vacuna anti-rotavirus oral. Las diferentes vacunas inyectables siempre deberán administrarse en sitios de inyección distintos.
Los estudios clínicos demostraron que las respuestas inmunitarias y los perfiles de seguridad de las vacunas coadministradas no se vieron afectados, a excepción de la respuesta frente al poliovirus tipo 2 inactivado, para el cual se observaron resultados incoherentes entre los estudios (oscilando la seroprotección entre 78% y 100%). Además, cuando se administró en forma simultánea la vacuna (conjugado TT) contra el meningococo de serogrupos A, C, W-135 e Y con una dosis de refuerzo de ***Synflorix™*** durante el segundo año de vida en niños que ya habían recibido 3 dosis de ***Synflorix™***, se observaron una concentración media geométrica (GMC) de anticuerpos y un título medio geométrico de ensayo opsonofagocítico (OPA GMT) menores para un serotipo de neumococo (18 C). No hubo impacto alguno por la administración simultánea en los nueve serotipos de neumococo restantes. Se observó un aumento de las respuestas de anticuerpos frente a los antígenos Hib-TT conjugado, diftérico y tetánico. Se desconoce la relevancia clínica de las observaciones anteriores.
Uso con productos medicinales inmunosupresores sistémicos
Al igual que con otras vacunas podrá esperarse que, en pacientes que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor, no se obtenga una respuesta adecuada.
Uso con administración profiláctica de antipiréticos
Ver la sección "Precauciones".

EFECTOS SECUNDARIOS
Resumen del perfil de seguridad
La evaluación de la seguridad de ***Synflorix™*** se basó en los estudios clínicos que consistieron en la administración de 63,905 dosis de Synflorix™ a 22,429 niños sanos y 137 bebés prematuros como vacunación primaria. Además, 19,466 niños y 116 bebés prematuros recibieron una dosis de refuerzo de Synflorix™ en el segundo año de vida. También se evaluó la seguridad en 435 niños sin vacunas previas de entre 2 y 5 años de los cuales 285 sujetos recibieron 2 dosis de ***Synflorix™***.
En todos los ensayos, ***Synflorix™*** fue administrado concurrentemente con las vacunas recomendadas en la niñez.
Las reacciones adversas más comunes que se observaron en lactantes después de la vacunación primaria fueron enrojecimiento en el sitio de inyección e irritabilidad que ocurrieron después de aproximadamente un 41% y de un 55% de todas las dosis respectivamente. Después de la vacunación de refuerzo, las reacciones adversas más comunes fueron dolor en el sitio de inyección e irritación, que ocurrieron en aproximadamente un 51% y un 53% respectivamente. La mayoría de estas reacciones fueron de severidad leve a moderada y no fueron duraderas.
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 local de la serie de vacunación primaria fue similar en lactantes < 12 meses y en niños > 12 meses excepto el dolor en el sitio de inyección cuya incidencia aumentó conforme el incremento en edad: se notificó dolor en más del 39% de los lactantes < 12 meses y en más del 58% de los niños > 12 meses.
Después de la vacuna de refuerzo, los niños > 12 meses son más propensos a experimentar reacciones en el sitio de inyección en comparación con los índices observados en lactantes durante la serie primaria con ***Synflorix™***.
Luego de la vacunación de rescate en niños de entre 12 y 23 meses, se informó urticaria con más frecuencia (poco común) en comparación con las tasas observadas en los lactantes durante la vacunación primaria y de refuerzo.
La reactogenicidad fue mayor en los niños que recibieron concomitantemente las vacunas antipertussis a base de células completas. En un estudio clínico, niños recibieron ya sea Synflorix™ (N = 603) o Prevenar 7-valente (N = 203) concomitantemente con una vacuna que contenía DTPw. Después de la serie de vacunación primaria, se reportaron fiebre ≥ 38°C y > 39°C respectivamente en un 86.1% y 14.7% de los niños que recibieron Synflorix™ y en un 82.9% y 11.6% de los niños vacunados con Prevenar 7-valente.
En estudios clínicos comparativos, la incidencia de las reacciones adversas locales y generales reportadas en el transcurso de 4 días después de cada dosis de vacunación quedó dentro del mismo orden de magnitud que después de la vacunación con Prevenar 7-valente.
Lista tabulada de reacciones adversas
Las reacciones adversas (para todas las edades) que se consideraron al menos posiblemente relacionadas con la vacunación se han clasificado por frecuencia.
Las frecuencias se reportan como:

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:	(<1/10,000)

Clase de órgano o sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Ensayos clínicos		
Alteraciones del sistema inmune	Raras	Reacciones alérgicas (como dermatitis alérgica, dermatitis atópica, eccema)
	Muy raras	Angioedema
Alteraciones del metabolismo y la nutrición	Muy comunes	Pérdida del apetito
Alteraciones psiquiátricas	Muy comunes	Irritabilidad
	Poco comunes	Llanto anormal
Alteraciones del sistema nervioso	Muy comunes	Somnolencia
	Raras	Convulsiones (incluida la convulsión febril)
Alteraciones vasculares	Muy raras	Enfermedad de Kawasaki
Alteraciones del sistema respiratorio, torácicas y mediastínicas	Poco comunes	Apnea en lactantes muy prematuros (≤28 semanas de gestación) (consulte la sección Precauciones)
Alteraciones gastrointestinales	Poco comunes	Diarrea, vómitos
Alteraciones en la piel y tejido subcutáneo	Poco comunes	Exantema
	Raras	Urticaria
Alteraciones generales y condiciones en el sitio de administración	Muy comunes	Dolor, enrojecimiento, inflamación en el sitio de inyección, fiebre ≥38°C rectal (edad < 2 años)
	Comunes	Reacciones en el sitio de inyección como induración, fiebre >39°C rectal (edad < 2 años)
	Poco comunes	Reacciones en el sitio de inyección como hematoma, hemorragia y nódulo
Otras reacciones adversas notificadas posteriormente a la vacuna de refuerzo de series primarias o vacunaciones de rescate:		
Alteraciones del sistema nervioso	Poco comunes	Cefalea (edad 2 a 5 años)
Alteraciones gastrointestinales	Poco comunes	Náusea (edad 2 a 5 años)
Alteraciones generales y condiciones en el sitio de administración	Comunes	Fiebre ≥38°C rectal (edad 2 a 5 años)
	Poco comunes	Reacciones en el sitio de inyección como prurito, fiebre > 40°C rectal (edad < 2 años), fiebre >39°C rectal (edad 2 a 5 años), hinchazón difusa del miembro inyectado, a veces con compromiso de la articulación adyacente
Experiencia posterior a la comercialización		
Alteraciones en el sistema inmunitario	Muy raras	Anafilaxia
Alteraciones del sistema nervioso	Raras	Episodio hipotónico hiporreactivo

IMPORTANT
GSK Market is responsible for this product, its design and content.
Ensure the artwork is thoroughly checked, all the text proof-read and approved.
RSC GSK is responsible for site technical requirements and pre-press suitability.
GSK Market is responsible to advise RSC in case changes required impact the followings:
Formulation
Tablet embossing
Storage conditions
Shelf Life

Poblaciones especiales
Se evaluó la seguridad de ***Synflorix™*** en 83 lactantes seropositivos (VIH+/+) (asintomáticos o con síntomas leves según la clasificación de la OMS), 101 lactantes que nacieron VIH negativos de madres seropositivas (VIH+/-) y 50 lactantes con anemia drepanocítica (SCD), que recibieron vacunación primaria. De esos, 76, 96 y 49 lactantes, respectivamente, recibieron una dosis de refuerzo. También se evaluó la seguridad de ***Synflorix™*** en 50 niños con SCD que iniciaron la vacunación entre los 7 y 11 meses de edad, todos recibieron la vacunación de refuerzo, y 50 niños con SCD que iniciaron la vacunación entre los 12 y 23 meses de edad. Los resultados sugieren reactogenicidad comparable y perfil de seguridad de ***Synflorix™*** entre grupos de alto riesgo y niños saludables.

CONTRAINDICACIONES
Synflorix™ no deberá administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la vacuna (véase la sección Descripción). Al igual que con otras vacunas, la administración de ***Synflorix™*** deberá posponerse en sujetos que padezcan 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.

PRECAUCIONES
Es una buena práctica clínica que la vacunación sea precedida por un examen del historial médico (especialmente en lo que se refiere a vacunaciones previas y la posibilidad de incidencia de reacciones indeseables) y un reconocimiento médico.
Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre deberá contarse prontamente con tratamiento y supervisión médicos apropiados para el caso poco común de presentarse una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.
Deberá considerarse el riesgo potencial de apnea y la necesidad de que se efectúe monitoreo respiratorio durante 48-72 h cuando se administre la serie de inmunización primaria a lactantes muy prematuros (nacidos ≤ 28 semanas de gestación) y especialmente en aquellos con antecedente previo de falta de maduración respiratoria. Debido a que el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, la vacunación no deberá omitirse o retrasarse.
Synflorix™ no deberá administrarse por vía intravascular o intradérmica bajo ninguna circunstancia. No se dispone de datos sobre la administración subcutánea de ***Synflorix™***.
En niños de 2 años puede producirse un síncope (desmayo) posteriormente a, o incluso antes de la aplicación de cualquier vacuna como respuesta psicógena a las agujas. Es importante contar con procedimientos para evitar lesiones como resultado de un desmayo.
Al igual que para otras vacunas de administración intramuscular, deberá tenerse precaución al administrar ***Synflorix™*** a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación ya que podría ocurrir sangrado tras una administración intramuscular a estos sujetos.
También deben seguirse las recomendaciones oficiales para las inmunizaciones contra la difteria, tétanos y *Haemophilus influenzae* tipo b.
No hay evidencias suficientes de que ***Synflorix™*** proteja contra serotipos de neumococo que no se encuentren en la vacuna, excepto el serotipo de reacción cruzada 19A (ver la sección "Propiedades farmacológicas") o contra *Haemophilus influenzae* no tipificable. ***Synflorix™*** no protege contra otros microorganismos.
Como cualquier otra vacuna, ***Synflorix™*** podría no proteger a todos los individuos vacunados contra la enfermedad neumocócica invasiva, neumonía u otitis media causada por los serotipos de la vacuna y el serotipo de reacción cruzada 19A. Además, como la otitis media y la neumonía son causadas por muchos microorganismos diferentes de los serotipos *Streptococcus pneumoniae* representados por la vacuna, se espera que la protección total contra estas enfermedades sea limitada y sustancialmente menor que la protección contra enfermedades invasivas causadas por serotipos contenidos en la vacuna y el serotipo 19A (ver la sección "Propiedades farmacológicas").
En ensayos clínicos, ***Synflorix™*** provocó una respuesta inmunitaria a los diez serotipos incluidos en la vacuna, pero la magnitud de las respuestas varió entre los serotipos. La respuesta inmunitaria funcional a los serotipos 1 y 5 fue inferior en magnitud que la respuesta contra los demás serotipos de la vacuna. Se desconoce si la respuesta inmunitaria funcional inferior contra los serotipos 1 y 5 resultará en una eficacia de protección menor contra enfermedades invasivas, neumonía u otitis media causada por estos serotipos (ver la sección "Propiedades farmacológicas").
Synflorix™ se indica para niños de 6 semanas hasta los 5 años de edad. Los niños deben recibir la dosis de ***Synflorix™*** adecuada para su edad al momento de comenzar con la serie de vacunas (ver la sección "Esquema de inmunización"). Los datos de seguridad e inmunogenicidad aún no están disponibles para niños mayores de 5 años.
Los niños con una sensibilidad inmunitaria deficiente, sea debido al uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por VIH, exposición prenatal a terapia antirretroviral o VIH u otras causas, pueden tener una respuesta inmunitaria reducida frente a la vacunación.
Se disponen de datos de seguridad e inmunogenicidad para lactantes infectados por VIH (asintomáticos o con síntomas leves según la clasificación de la OMS), lactantes que nacieron VIH negativos de madres seropositivas y niños con anemia drepanocítica (ver las secciones "Efectos secundarios" y "Propiedades farmacológicas"). No se disponen de datos de seguridad ni de inmunogenicidad de ***Synflorix™*** para individuos en otros grupos inmunocomprometidos específicos y la vacunación debe considerarse según cada caso en particular (ver la sección "Posología y método de administración").
Los niños menores de 2 años deben recibir la serie de vacunas de ***Synflorix™*** adecuada para su edad (ver la sección "Esquema de inmunización"). El uso de vacunas de conjugado de neumococo no reemplaza el uso de las vacunas de polisacárido neumocócico 23-valente en niños de ≥ 2 años con enfermedades (como anemia drepanocítica, asplenia, infección por VIH, enfermedad crónica o aquellos con otras afecciones inmunocomprometidas) que los exponen a un riesgo mayor ante enfermedades invasivas debido a *Streptococcus pneumoniae*. Cuando se recomiende, los niños en riesgo que tengan ≥ 24 meses de edad y ya estén inmunizados con ***Synflorix™*** deben recibir la vacuna de polisacárido neumocócico 23-valente. El intervalo entre la vacuna conjugada contra neumococo (***Synflorix™***) y la vacuna de polisacárido neumocócico 23-valente no debe ser menor a 8 semanas. No hay datos disponibles que indiquen si la administración de la vacuna de polisacárido neumocócico en niños inmunizados con ***Synflorix™*** pueda resultar en una respuesta disminuida a dosis adicionales de la vacuna de polisacárido neumocócico o la vacuna conjugada contra neumococo.
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 posvacunación. Datos clínicos generados con paracetamol e ibuprofeno sugieren que el uso profiláctico de paracetamol puede reducir el índice de fiebre, mientras que el uso profiláctico de ibuprofeno presentó un efecto limitado en la reducción del índice de fiebre. Los datos clínicos sugieren que el paracetamol podría reducir la respuesta inmunitaria a ***Synflorix™***. Sin embargo, se desconoce la relevancia clínica de esta observación.
Se recomienda el uso de productos medicinales antipiréticos profilácticos:
- para todos los niños que reciben ***Synflorix™*** simultáneamente con vacunas que contienen pertussis de célula entera debido al mayor índice de reacciones febriles (ver la sección "Efectos secundarios").
- para niños con trastornos convulsivos o con antecedentes de trastornos convulsivos febriles.

El tratamiento antipirético debe iniciarse de acuerdo con las guías locales de tratamiento
Embarazo y lactancia
Debido a que ***Synflorix™*** no está indicado para uso en adultos, no se dispone de datos adecuados en seres humanos en cuanto al uso durante el embarazo o la lactancia, ni de estudios de reproducción apropiados en animales.
Sobredosis
No se reportaron casos de sobredosis.
Datos preclínicos sobre seguridad
Estudios con una formulación de vacuna 11-valente representativa de ***Synflorix™*** no revelaron ningún peligro especial para humanos con base en estudios convencionales de farmacología de seguridad, de toxicidad de dosis únicas y repetidas.
Incompatibilidades
En ausencia de estudios de compatibilidad, este producto medicinal no debe mezclarse con otros medicamentos.
PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Para esta sección, consulte la Información de prescripción de la OMS en el sitio web de la OMS.
CONSERVACIÓN
La fecha de caducidad de la vacuna está indicada en la etiqueta y en el envase.
Almacenar en un refrigerador (2°C – 8°C).
No congelar.
Almacenar en el envase original para proteger de la luz.
Para obtener información sobre las condiciones de almacenamiento una vez abierto, consulte la sección Administración.
PRESENTACIÓN
Synflorix™ se presenta en un frasco ámpula (vidrio tipo I) para 4 dosis (2 ml) con una tapa (goma butílica). Tamaño de paquete de 100.
Monitor del Frasco Ámpula de la Vacuna (ver el pictograma "Vaccine Vial Monitor" (VVM) al final del prospecto)
El Monitor del Frasco Ámpula de la Vacuna (VVM) forma parte de la etiqueta del frasco ámpula de 4 dosis que se utiliza en todos los lotes de ***Synflorix™*** suministrados por GlaxoSmithKline Biologicals. El punto de color que aparece en la etiqueta del frasco ámpula para 4 dosis es un VVM. Se trata de un punto sensible al tiempo y a la temperatura que ofrece una indicación del calor acumulado al que se ha visto expuesto el frasco ámpula. Advierte al usuario final cuando sea probable que la exposición al calor haya degradado la vacuna a un nivel mayor del aceptable.
La interpretación del VVM es sencilla. Fíjese en el cuadrado central. Su color cambiará progresivamente. Siempre y cuando el color de este cuadrado sea más claro que el color del anillo, entonces podrá usarse la vacuna. En cuanto el color del cuadrado central sea el mismo, o más oscuro, que el del anillo, deberá desecharse el frasco ámpula.
Es absolutamente crítico asegurarse de que se cumplan las condiciones de almacenamiento especificadas anteriormente (en particular la cadena de frío). GlaxoSmithKline Biologicals no asumirá ninguna responsabilidad en el caso de que ***Synflorix™*** no se haya conservado de conformidad con las instrucciones de almacenamiento.
Para mayor información, por favor póngase en contacto con el fabricante.
***Synflorix* es una marca comercial del grupo de compañías GSK.**

DESCRIÇÃO
Synflorix™ - suspensão para injeção
Vacina antipneumocócica polissacárida conjugada (adsorvida)
Uma dose (0,5 ml) contém 1 micrograma de polissacárido dos serotipos $1^{1,2}$, $5^{1,2}$, $6B^{1,2}$, $7F^{1,2}$, $9V^{1,2}$, $14^{1,2}$ e $23F^{1,2}$, e 3 microgramas de polissacárido dos serotipos $4^{1,2}$, $18C^{1,3}$ e $19F^{1,4}$.
[1] adsorvido em fosfato de alumínio — 0,5 miligramas de Al^{3+}
[2] conjugado com a proteína D (derivada do *Haemophilus influenzae* não tipável) como proteína portadora — 9-16 microgramas
[3] conjugado com a proteína portadora do toxóide tetânico — 5-10 microgramas
[4] conjugado com a proteína portadora do toxóide diftérico — 3-6 microgramas
Excipientes: cloreto de sódio, 2-fenoxietanol, água para injecções
ADMINISTRAÇÃO
O ***Synflorix™*** deve ser administrado como injeção intramuscular. Os locais preferidos são a região antero-lateral da coxa nos lactentes ou o músculo deltóide do braço em crianças pequenas (consulte também as seções Programa de Imunização e Precauções).
O Synflorix™ é uma suspensão branca turva. É possível observar um depósito fino branco com um sobrenadante incolor transparente após o armazenamento do frasco para injectáveis que, no entanto, não constitui um sinal de deterioração.
O conteúdo do frasco para injectáveis deve ser inspeccionado visualmente antes e depois da agitação para detecção de partículas estranhas e/ou de um aspecto físico anormal antes da administração.
Caso sejam observados, a vacina deve ser eliminada.
Deve-se permitir que a vacina alcance a temperatura ambiente antes do uso.
A vacina deve ser bem agitada antes da utilização.
Depois de aberto, o frasco multidose deve ser mantido em um refrigerador (2 °C - 8 °C).
- O frasco de 4 doses de ***Synflorix™***, do qual uma ou mais doses da vacina foram removidas durante uma sessão de imunização, pode ser usado em sessões de imunização subsequentes por no máximo 28 dias, desde que todas as condições a seguir sejam atendidas (conforme descrito na declaração de política da OMS: O uso de frascos multidose abertos em sessões de imunização subsequentes. OMS/V&B/00.09):
- O frasco está dentro da validade;
- As vacinas estão armazenadas de acordo com as condições apropriadas de cadeia de frio;
- O septo do frasco da vacina não foi submerso em água;
- Todas as doses foram retiradas com a utilização da técnica asséptica;
- O Monitor do Frasco para Injectáveis da Vacina (MFIV), se presente, não está no ponto de descarte.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

PROGRAMA DE VACINAÇÃO
Imunização activa contra a doença invasiva, pneumonia e a otite média aguda causadas pelo *Streptococcus pneumoniae* em lactentes e crianças a partir das 6 semanas até aos 5 anos de idade. Consulte as seções "Precauções" e "Propriedades farmacológicas" para informação sobre proteção contra serotipos pneumocócicos específicos.
O uso do ***Synflorix™*** deve ser determinado com base em recomendações oficiais levando em consideração o impacto em doenças pneumocócicas em diferentes faixas etárias, bem como a variabilidade da epidemiologia em diferentes áreas geográficas.
Programa de vacinação
Lactentes entre as 6 semanas e os 6 meses de idade:
Esquema de imunização primária de três doses
O esquema de imunização recomendado que garante proteção otimizada consiste em quatro doses de 0,5 ml cada uma. O esquema de imunização primária infantil consiste em três doses, sendo a primeira geralmente administrada aos 2 meses e com intervalo de pelo menos 1 mês entre as doses. A primeira dose pode ser administrada em bebês com idade mínima de até 6 semanas.
Recomenda-se uma (quarta) dose de reforço pelo menos 6 meses após a última dose primária e preferencialmente, podendo ser administrada dos 9 meses em diante (de preferência entre 12 e 15 meses de idade) (ver as seções "Precauções" e "Propriedades farmacológicas").
Esquema de imunização primária de duas doses
Alternativamente, quando a ***Synflorix™*** é dada como parte de um programa de imunização infantil rotineiro, pode-se usar um esquema de três doses de 0,5 ml cada uma. A primeira dose pode ser administrada já às 6 semanas de idade, com a segunda dose administrada dois meses depois. Recomenda-se uma (terceira) dose de reforço pelo menos 6 meses após a administração da última dose primária, podendo ser administrada dos 9 meses em diante (de preferência entre 12 e 15 meses de idade) (ver a seção Propriedades farmacológicas).
Lactentes e crianças não vacinados ≥ 7 meses de idade:
- lactentes com idade entre 7 e 11 meses: O esquema de vacinação consiste em duas doses primárias de 0,5 ml administradas com um intervalo de pelo menos 1 mês entre as doses. Recomenda-se uma (terceira) dose de reforço no segundo ano de vida com um intervalo de pelo menos 2 meses após a última dose primária.
- crianças com idade entre 12 meses e 5 anos: O esquema de vacinação consiste em duas doses de 0,5 ml administradas com um intervalo de pelo menos 2 meses entre as doses.

As recomendações oficiais devem ser tidas em consideração quando se efetua a imunização com ***Synflorix™*** (para lactentes prematuros, ver as seções Reações adversas e Propriedades farmacológicas).
Recomenda-se que as crianças que receberam uma primeira dose de ***Synflorix™*** completem todo o ciclo de vacinação com ***Synflorix™***.
Populações especiais
Nos indivíduos que tiverem condições subjacentes que os predispõem a doença pneumocócica invasiva (como anemia falciforme ou infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)), o ***Synflorix™*** pode ser administrado (veja as seções "Precauções especiais de utilização" e "Propriedades farmacológicas"):
- em lactentes, conforme descrito em "Esquema de imunização primária de três doses", acima.
- em crianças não vacinadas ≥ 7 meses de idade e menores de 2 anos de idade, conforme descrito em "Lactentes e crianças não vacinados ≥ 7 meses de idade", acima.

População pediátrica
A segurança e a eficácia do ***Synflorix™*** em crianças acima de 5 anos de idade não foram estabelecidas.
Uso com outras vacinas
Synflorix™ pode ser administrado simultaneamente com as seguintes vacinas monovalentes ou combinadas [incluindo DTPa-HBV-IPV/Hib e DTPw-HBV/Hib]: vacina contra a difteria-tétano-tosse convulsa acelular (DTPa), vacina contra a hepatite B (HBV), vacina inactivada contra a poliomielite (IPV), vacina contra o *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacina contra a difteria-tétano-tosse convulsa de célula completa (DTPw), vacina contra o sarampo-papeira-rubéola (MMR), vacina contra a varicela (V), vacina conjugada anti-meningocócica do serogrupo C (conjugada com CRM_{197} e TT), vacina conjugada anti-meningocócica do serogrupo A, C, W-135 e Y (conjugada com TT) vacina contra a poliomielite oral (OPV) e vacina oral contra o rotavírus. As diferentes vacinas injetáveis devem ser sempre administradas em locais deinjeção diferentes.
Estudos clínicos demonstraram que as respostas imunitárias e os perfis de segurança das vacinas administradas concomitantemente não foram afetados, com exceção da resposta ao vírus da poliomielite tipo 2 inativado, em relação ao qual se observaram resultados inconsistentes em todos os estudos (a seroproteção variou entre 78% e 100%). Além disso, quando a vacina anti-meningocócica dos serogrupos A, C, W-135 e Y (conjugada com TT) foi coadministrada com uma dose de reforço do ***Synflorix™*** durante o segundo ano de vida em crianças iniciadas com 3 doses de ***Synflorix™***, foram observados concentração média geométrica (CMT) de anticorpos e título de média geométrica de ensaio opsonofagocítico (OPA GMT) mais baixos para um serotipo pneumocócico (18 C). Observou-se uma intensificação da resposta de anticorpos contra os antigénios do conjugado Hib-TT, diftérico e tetânico. A relevância clínica das observações acima é desconhecida.
Uso com produtos médicos imunossupressivos sistêmicos
Como com outras vacinas, é de prever que não seja produzida uma resposta adequada em doentes em tratamento imunossupressor.
Uso com administração profilática de antipiréticos
Consulte a seção "Precauções".
REAÇÕES ADVERSAS
Resumo do perfil de segurança
A avaliação de segurança do ***Synflorix™*** foi baseada nos ensaios clínicos envolvendo a administração de 63.905 doses de ***Synflorix™*** em 22.429 crianças saudáveis e 137 lactentes prematuros como primovacinação. Além disso, 19.466 crianças e 116 lactentes prematuros receberam uma dose de reforço de ***Synflorix™*** no segundo ano de vida. Também foi avaliada a segurança em 435 crianças de 2 a 5 anos de idade não previamente vacinadas das quais 285 receberam 2 doses de ***Synflorix™***.
Em todos os ensaios, ***Synflorix™*** foi administrado simultaneamente com as vacinas recomendadas na infância.
Em lactentes, as reações adversas mais frequentes observadas após a primovacinação foram vermelhidão no local da injeção e irritabilidade que ocorreram respectivamente após aproximadamente 41% e 55% de todas as doses. Após a vacinação de reforço, as reações adversas mais comuns foram dor no local da injeção e irritabilidade, que ocorreram aproximadamente 51% e 53%. A maioria destas reações teve uma gravidade ligeira a moderada e tiveram uma duração curta.
Não se observou qualquer aumento da incidência ou da gravidade das reações adversas com as doses subsequentes da série de primovacinação.
A reactogenicidade local do ciclo da primovacinação foi semelhante em lactentes < 12 meses de idade e crianças > 12 meses de idade exceto para dor no local da injeção no qual o incidente aumentou com o aumento da idade: dor foi relatada em mais de 39% de lactentes < 12 meses de idade e em mais de 58% de crianças > 12 meses de idade.
Após a vacinação de reforço, crianças > 12 meses de idade possuem maior probabilidade de ocorrência de reações no local da injeção comparado com taxas observadas em lactentes durante a série de primovacinações com ***Synflorix™***.
Após a vacinação aumentada em crianças de 12 a 23 meses de idade, a urticária foi relatada com mais frequência (incomum) comparada às taxas observadas em lactentes durante a primovacinação e a vacinação de reforço.
A reactogenicidade foi mais elevada em crianças que receberam simultaneamente vacinas contra a tosse convulsa de célula completa. Num estudo clínico, administrou-se a crianças ***Synflorix™*** (N=603) ou Prevenar heptavalente (N=203) em concomitância com uma vacina contendo DTPw. Após o ciclo de primovacinação, foi notificada febre ≥38°C e >39°C respectivamente em 86,1% e 14,7% das crianças às quais se administrou ***Synflorix™*** e em 82,9% e 11,6% das crianças vacinadas com Prevenar heptavalente.
Em estudos clínicos comparativos, a incidência de acontecimentos adversos locais e gerais notificados no período de 4 dias após cada dose de vacinação estava dentro do mesmo intervalo que após a vacinação com Prevenar heptavalente.
Lista tabulada de reações adversas
As reações adversas (para todos os grupos de idade) que foram consideradas como, pelo menos, possivelmente relacionadas com a vacinação foram classificadas de acordo com a frequência:
As frequências são indicadas como:
Muito frequentes: (≥ 1/10)
Frequentes: (≥1/100 a <1/10)
Pouco frequentes: (≥1/1.000 a <1/100)
Raras: (≥1/10.000 a <1/1.000)
Muito raras: (<1/10.000)

Classe de Sistema de Órgãos	Frequência	Reações Adversas
Ensaios Clínicos		
Doenças do sistema imunitário	Raras	Reacções alérgicas (como dermatite alérgica, dermatite atópica, eczema)
	Muito raras	Angioedema
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Perda de apetite
Perturbações do foro psiquiátrico	Muito frequentes	Irritabilidade
	Incomum	Choro anormal
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Sonolência
	Raras	Convulsões (incluindo convulsões febris)
Vasculopatias	Muito raras	Síndrome de Kawasaki
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Pouco frequentes	Apneia em lactentes muito prematuros (≤ 28 semanas de gestação) (ver seção Precauções)
Doenças gastrointestinais	Pouco frequentes	Diarreia, vômitos
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Incomum Raras	Exantema cutâneo Urticária
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Dor, vermelhidão, tumefacção no local de injeção, febre (≥ 38°C, rectal (< 2 anos de idade)
	Frequentes	Induração no local de injeção, febre (>39°C, rectal (< 2 anos de idade)
	Pouco frequentes	Hematoma, hemorragia e nódulo no local de injeção
Reações adversas adicionalmente relatadas após vacinação de reforço da série primária e/ou vacinação intensificada:		
Doenças do sistema nervoso	Pouco frequentes	Dor de cabeça (de 2 a 5 anos de idade)
Doenças gastrointestinais	Pouco frequentes	Náusea (de 2 a 5 anos de idade)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Febre retal ≥ 38°C (de 2 a 5 anos de idade)
	Pouco frequentes	Reações locais de injeção como prurido, febre retal > 40°C (< 2 anos de idade), febre retal > 39°C (de 2 a 5 anos de idade), tumefação difusa do membro injetado, algumas vezes envolvendo a articulação adjacente
Experiência pós-marketing		
Doenças do sistema imunitário	Muito raras	Anafilaxia
Doenças do sistema nervoso	Raras	Episódio hipotônicos-hiporresponsivo

Populações especiais
A segurança do ***Synflorix™*** foi avaliada em 83 lactentes HIV-positivos (HIV+/+) (assintomáticos ou com sintomas leves, segundo a classificação da OMS), 101 lactentes HIV-negativos nascidos de mães HIV-positivas (HIV+/-) e 50 bebês com anemia falciforme, recebendo vacinação primária. Desses, 76, 96 e 49 lactentes, respectivamente, receberam uma dose de reforço. A segurança do ***Synflorix™*** também foi avaliada em 50 crianças com anemia falciforme que iniciaram a vacinação em 7-11 meses de idade, todas elas recebendo a vacinação de reforço, e em 50 crianças com anemia falciforme iniciando a vacinação com 12-23 meses de idade. Os resultados sugerem perfil de reatogenicidade e segurança comparável ao do ***Synflorix™*** entre esses grupos de alto risco e crianças saudáveis.
CONTRAINDICAÇÕES
Synflorix™ não deve ser administrado a indivíduos com hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos componentes da vacina (ver seções Descrição). Como com outras vacinas, a administração de ***Synflorix™*** deve ser adiada em indivíduos com uma doença febril aguda grave. Entretanto, a presença de infecção de menor importância, como uma constipação, não deve causar o adiamento da vacinação.

PRECAUÇÕES
Constitui uma boa prática clínica preceder a vacinação por uma revisão da história clínica (especialmente no que respeita a vacinações anteriores e à possível ocorrência de acontecimentos indesejáveis) e por um exame físico.
Como com todas as vacinas injectáveis, o tratamento e supervisão médica apropriados deverão estar sempre prontamente disponíveis no caso uma reação anafiláctica rara após a administração da vacina.
Deve ter-se em consideração o risco potencial de apneia e a necessidade de monitorização respiratória durante 48-72 horas quando se administra a série de doses da primo-imunização a lactentes muito prematuros (nascidos com ≤ 28 semanas de gestação) e, especialmente, nos que apresentam antecedentes de imaturidade respiratória. Como o benefício da vacinação é elevado neste grupo de lactentes, a vacinação não deve ser suspensa ou adiada.
Synflorix™ não deve, em circunstância alguma, ser administrado por via intravascular ou intradérmica. Não existem informações sobre a administração subcutânea de ***Synflorix™***.
Em crianças com 2 anos de idade, pode ocorrer síncope (desmaio) seguido, ou mesmo antes, de qualquer vacinação como uma resposta psicogênica à injeção da agulha. É importante que os procedimentos estejam adequados para evitar ferimentos resultantes de desmaios.
Como com outras vacinas administradas por via intramuscular, ***Synflorix™*** deve ser administrado com precaução em indivíduos com trombocitopenia ou com uma doença da coagulação dado que pode ocorrer hemorragia após administração intramuscular a estes indivíduos.
Recomendações oficiais para imunização contra difteria, tétano e *Haemophilus influenzae* tipo b também devem ser seguidas.
Não há evidência suficiente de que ***Synflorix™*** proporciona proteção contra serotipos pneumocócicos não contidos na vacina, exceto o serotipo 19A com reação cruzada (consulte a seção "Propriedades farmacológicas") ou contra *Haemophilus influenzae* não tipável. O ***Synflorix™*** não fornece proteção contra outros micro-organismos.
Como com qualquer vacina, o ***Synflorix™*** pode não proteger todos os indivíduos vacinados contra doença pneumocócica invasiva, pneumonia ou otite média causadas pelos serotipos de vacina e o serotipo 19A de reação cruzada. Além disso, como a otite média e a pneumonia são causadas por muitos micro-organismos que não sejam serotipos de *Streptococcus pneumoniae* representados pela vacina, espera-se que a proteção geral contra essas doenças seja limitada e substancialmente menor que a proteção contra doença invasiva causada pelos serotipos de vacina e o serotipo 19A (consulte a seção "Propriedades farmacológicas").
Em ensaios clínicos, o ***Synflorix™*** obteve resposta imune para todos os dez serotipos incluídos na vacina, mas a magnitude das respostas variou entre os serotipos. A resposta imune funcional aos serotipos 1 e 5 foi menor em magnitude do que a resposta contra todos os outros serotipos de vacina. Não se sabe se essa resposta imune funcional menor contra os serotipos 1 e 5 resultará em menor eficácia de proteção contra doença invasiva, pneumonia ou otite média causada por esses serotipos (consulte a seção "Propriedades farmacológicas").
O ***Synflorix™*** é indicado para uso em crianças de 6 semanas a 5 anos de idade. Crianças devem receber o regime de dose de ***Synflorix™*** que é apropriado à sua idade no momento do início da série de vacinação (consulte a seção "Programa de vacinação"). Dados de segurança e de imunogenicidade ainda não estão disponíveis em crianças acima de 5 anos de idade.
Crianças com resposta imune deficiente, seja devido ao uso de terapia com imunossupressores, defeito genético, infecção com HIV, exposição pré-natal à terapia antirretroviral e/ou ao HIV, ou outras causas, poderão ter redução da resposta de produção de anticorpos após a imunização.
Dados de segurança e imunogenicidade estão disponíveis para lactentes infectados pelo HIV (assintomáticos ou com sintomas leves, de acordo com a classificação da OMS), lactentes HIV-negativos nascidos de mães HIV-positivas e crianças com anemia falciforme (consulte as seções "Reações adversas" e "Propriedades farmacológicas"). Os dados de segurança e imunogenicidade para o ***Synflorix™*** não estão disponíveis para indivíduos em outros grupos imunocomprometidos específicos, e a vacinação deve ser considerada individualmente (veja a seção "Programa de vacinação").
Crianças menores de 2 anos de idade devem receber as séries de vacinação de ***Synflorix™*** apropriadas para a idade (consulte a seção "Programa de vacinação"). O uso de vacina pneumocócica conjugada não substitui o uso de vacinas pneumocócicas polissacáridas do tipo 23 valente em crianças ≥ 2 anos de idade com alterações (tal como anemia falciforme, asplenia, infecção por HIV, doença crônica ou com outras doenças que causam imunocomprometimento) colocando-os em maior risco para doença invasiva devido ao *Streptococcus pneumoniae*. Sempre que recomendado, crianças em risco com ≥ 24 meses de idade e já primo-vacinadas com ***Synflorix™*** devem receber vacina pneumocócica polissacárida do tipo 23 valente. O intervalo entre a vacina pneumocócica conjugada (***Synflorix™***) e a vacina pneumocócica polissacárida do tipo 23 valente não deve ser menor que 8 semanas. Não há dados disponíveis para indicar se a administração de vacina pneumocócica polissacárida em crianças primo-vacinadas com ***Synflorix™*** pode resultar em hiper-responsividade a futuras doses da vacina pneumocócica polissacárida ou da vacina pneumocócica conjugada.
A administração profilática de antipiréticos antes ou imediatamente depois da administração das vacinas pode diminuir a incidência e a intensidade das reacções febris pós-vacinação. Os dados clínicos gerados com paracetamol e ibuprofeno sugerem que o uso profilático de paracetamol pode reduzir a taxa de febre, enquanto o uso profilático de ibuprofeno mostrou um efeito limitado em reduzir a taxa de febre. Os dados clínicos sugerem que o paracetamol pode reduzir a resposta imune ao ***Synflorix™***. Entretanto, a relevância clínica dessa observação é desconhecida.
O uso de produtos médicos antipiréticos profiláticos é recomendado:
- para todas as crianças que recebem ***Synflorix™*** simultaneamente com vacinas contendo tosse convulsa de célula completa de maior taxa de reações febris (consulte a seção "Reações adversas").
- para crianças com distúrbios convulsivos e com histórico anterior de convulsões febris.

O tratamento com antipirético deve ser iniciado de acordo com as diretrizes de tratamento local.
Gravidez e aleitamento
Como ***Synflorix™*** não se destina a ser utilizado em adultos, não existem dados suficientes sobre a utilização durante a gravidez ou aleitamento no ser humano e não foram realizados estudos de reprodução adequados em animais.
Sobredosagem
Nenhum caso de overdose foi relatado.
Dados de segurança pré-clínica
Estudos com formulação de vacina com dose 11 valente representativos do ***Synflorix™*** não revelou nenhum perigo especial para humanos com base nos estudos convencionais de toxicidade de dose única e repetida de farmacologia de segurança.
Incompatibilidades
Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.
PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS
Para esta seção, consulte a Bula da OMS no site da OMS.
ARMAZENAGEM
O prazo de validade da vacina está indicado no rótulo e na embalagem.
Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
Para condições de armazenagem após aberto, consulte a seção Administração.
APRESENTAÇÃO
O ***Synflorix™*** é apresentado em um frasco (vidro tipo I) para 4 doses (2 ml) com uma tampa (borracha de butilo). Embalagem com 100.
Monitor do Frasco para Injectáveis da Vacina (ver o pictograma do MFIV no fim do folheto)
O Monitor do Frasco para Injectáveis da Vacina (MFIV) faz parte do rótulo do frasco de 4 doses utilizado para todos os lotes de ***Synflorix™*** fornecidos pela GlaxoSmithKline Biologicals. O ponto com cor que aparece no rótulo do frasco de 4 doses é um MFIV. Este é um ponto sensível à temperatura-período de tempo que fornece a indicação do calor cumulativo ao qual o frasco para injectáveis esteve exposto. Adverte o utilizador final quando existe a possibilidade da exposição ao calor ter degradado a vacina para além do nível aceitável.
A interpretação do MFIV é simples. Concentre o seu olhar no quadrado central. A cor do quadrado muda progressivamente. Enquanto a cor do quadrado for mais clara do que a cor do anel, a vacina pode ser utilizada. Logo que a cor do quadrado central tiver a mesma cor que o anel ou uma cor mais escura do que o anel, o frasco para injectáveis deve ser eliminado.
É absolutamente essencial assegurar que as condições de conservação acima especificadas (em especial a cadeia de frio) sejam observadas. A GlaxoSmithKline Biologicals não assume qualquer responsabilidade se ***Synflorix™*** não tiver sido conservado de acordo com as instruções de conservação.
Para mais informações queira contactar o fabricante.
***Synflorix* é uma marca comercial do grupo de empresas da GSK.**

ОПИСАНИЕ
Синфлорикс™ суспензия для инъекций
Пневмококковая полисахаридная конъюгатная вакцина (адсорбированная)
Одна доза (0,5 мл) содержит 1 микрограмм полисахаридов серотипов $1^{1,2}$, $5^{1,2}$, $6B^{1,2}$, $7F^{1,2}$, $9V^{1,2}$, $14^{1,2}$ и $23F^{1,2}$, а также 3 микрограмма полисахаридов серотипов $4^{1,2}$, $18C^{1,3}$ и $19F^{1,4}$.
[1] адсорбированы на фосфате алюминия — 0,5 миллиграмма Al^{3+}
[2] конъюгированы с протеином D (полученным из нетипируемых *Haemophilus influenzae*) являющимся белком-носителем — 9-16 микрограмм
[3] конъюгированы с белком-носителем анатоксина столбняка — 5-10 микрограмм
[4] конъюгированы с белком-носителем анатоксина дифтерии — 3-6 микрограмм
Вспомогательные вещества: натрия хлорид, 2-феноксиэтанол, раствор для инъекций
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ
Вакцина ***Синфлорикс™*** для внутримышечного введения. Предпочтительными областями являются: переднебоковая поверхность бедра у детей грудного возраста или дельтовидная мышца у детей младшей возрастной группы (см. также разделы «График иммунизации» и «Меры предосторожности»).
Синфлорикс™ представляет собой мутную белую суспензию. При хранении флакона может отмечаться тонкослойный белый осадок с прозрачным бесцветным надосадочным слоем. Это не является признаком ухудшения качества продукта.
До введения необходимо визуально изучить содержимое флакона на предмет наличия любых инородных примесей и/или изменения внешнего вида, как до, так и после встряхивания. При наличии инородных примесей или изменения внешнего вида вакцину следует удалить в отходы.
Перед употреблением необходимо, чтобы вакцина достигла комнатной температуры.
Перед употреблением вакцину следует тщательно встряхнуть.
После открытия многодозовый флакон следует хранить в холодильнике (при температуре от +2 до +8 °C.)
Флакон ***Синфлорикс™,*** рассчитанный на 4 дозы, после частичного израсходования вакцины в ходе иммунизации можно использовать для последующих иммунизаций на протяжении не более 28 дней при условии, что соблюдены все приведенные ниже условия (в соответствии с политикой ВОЗ «Использование открытых многодозовых флаконов с вакциной при проведении иммунизации», WHO/V&B/00.09):
- не истек срок годности вакцины;
- вакцины хранятся в соответствии с требованиями холодовой цепи;
- горлышко флакона с вакциной не было погружено в воду;
- все дозы были взяты из флакона с соблюдением правил асептики;
- не изменился цвет индикатора для флаконов с вакциной.

Весь неиспользованный продукт или расходные материалы следует удалять в отходы согласно местным требованиям.
ГРАФИК ИММУНИЗАЦИИ
Активная иммунизация для профилактики инвазивных форм инфекционных заболеваний, пневмонии и острого среднего отита, вызываемого *Streptococcus pneumoniae* у детей в возрасте от 6 недель до 5 лет. Информация по защите от инфекций, вызванных отдельными серотипами пневмококка, представлена в разделах «Меры предосторожности» и «Фармакологические свойства».
Решение о применении ***Синфлорикс™*** должно быть принято на основе официальных рекомендаций, которые учитывают значение заболеваний, вызванных пневмококком в разных возрастных группах, а также отличия эпидемиологических показателей в разных географических регионах.
График иммунизации
Дети в возрасте от 6 недель до 6 месяцев:
Трехдозовый курс первичной иммунизации
Курс иммунизации, рекомендуемый для достижения оптимальной защиты, состоит из четырех доз по 0,5 мл. Схема первичной иммунизации детей первого года жизни состоит из трех доз, из которых первую обычно вводят в возрасте 2 месяцев, а интервал между дозами должен быть не менее 1 месяца. Первую дозу можно вводить уже в возрасте 6 недель.
Не менее чем через 6 месяцев после завершающей первичной дозы у детей в возрасте 9 месяцев и старше(лучше всего в возрасте от 12 до 15 месяцев) рекомендуется также ввести (четвертую) бустерную дозу (см. разделы «Меры предосторожности» и «Фармакологические свойства»).
Двухдозовый курс первичной иммунизации
Вместо этого, если препарат ***Синфлорикс™*** вводят как часть обычной программы иммунизации детей первого года жизни, можно вводить серию из трех доз по 0,5 мл. Первую дозу можно ввести уже в возрасте 6 недель, а вторую дозу —через 2 месяца после первой. Не менее чем через 6 месяцев после завершающей первичной дозы у детей в возрасте 9 месяцев и старше (лучше всего в возрасте от 12 до 15 месяцев) рекомендуется также ввести (третью) бустерную дозу (см. раздел «Фармакологические свойства»).
Не вакцинированные дети первого года жизни и дети от 7 месяцев:
- дети в возрасте 7–11 месяцев: схема вакцинации состоит из двух первичных доз по 0,5 мл, интервал между которыми должен составлять, по крайней мере, 1 месяц. На втором году жизни рекомендуется введение (третьей) бустерной дозы, не ранее чем через 2 месяца после завершающей первичной дозы.
- дети в возрасте 12 месяцев-5 лет: схема вакцинации состоит из двух доз по 0,5 мл, интервал между которыми должен составлять, по крайней мере, 2 месяца.

При проведении иммунизации с помощью вакцины ***Синфлорикс™*** следует принимать во внимание официальные рекомендации (см. разделы «Побочные действия» и «Фармакологические свойства» относительно недоношенных новорожденных).
Рекомендуется, чтобы после введения первой дозы вакцины ***Синфлорикс™*** курс вакцинации ***Синфлорикс™*** проводился в полном объеме.
Особые группы
У пациентов с наличием исходных нарушений, предрасполагающих к развитию инвазивных пневмококковых инфекций (например, серповидноклеточной анемии или инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), препарат ***Синфлорикс™*** может применяться (см. разделы «Меры предосторожности» и «Фармакологические свойства»):
- у детей грудного возраста, как описано в разделе «Трехдозовый курс первичной иммунизации» выше;
- у невакцинированных детей в возрасте от семи месяцев до двух лет, как описано в разделе «Невакцинированные дети первого года жизни и дети от 7 месяцев» выше.

Применение у детей старшего возраста
Безопасность и эффективность вакцины ***Синфлорикс™*** у детей старше 5 лет не установлена.
Применение с другими вакцинами
Синфлорикс™ можно применять совместно с любыми из перечисленных ниже моновалетными или комбинированными вакцинами [включая DTPa-HBV-IPV/Hib и DTPw-HBV/Hib]: комбинированная вакцина от дифтерии, столбняка и коклюша (ацеллюлярный компонент) (DTPa), вакцина для профилактики гепатита B (HBV), инактивированная вакцина для профилактики полиомиелита (IPV), вакцина от гемофильной инфекции *Haemophilus influenzae* типа b (Hib), комбинированная вакцина от дифтерии, столбняка и коклюша (цельноклеточный компонент) (DTPw), комбинированная вакцина для профилактики кори, свинки и краснухи (MMR), вакцина для профилактики ветряной оспы (V), конъюгатная вакцина для профилактики инфекций, вызываемых менингококками серогруппы C (конъюгаты CRM_{197} и TT), конъюгатная вакцина для профилактики инфекций, вызываемых менингококками серогруппы A, C, W-135 и Y (конъюгат TT), пероральная вакцина для профилактики полиомиелита (OPV) и пероральная вакцина для профилактики ротавирусных инфекций. Различные инъекционные вакцины всегда следует вводить в различные анатомические области.
В клинических исследованиях подтверждено отсутствие какого-либо влияния совместного применения вакцин на иммунный ответ и профили безопасности, за исключением ответа на инактивированную вакцину от вируса полиомиелита типа 2, относительно которой в различных исследованиях отмечались противоречивые результаты (уровни серологической защиты варьировали от 78% до 100%). Кроме того, при введении конъюгатной вакцины для профилактики инфекций, вызываемых менингококками серогруппы A, C, W-135 и Y (конъюгат TT), вместе с бустерной дозой ***Синфлорикс™*** в течение второго года жизни детям, получившим трехдозовый курс первичной иммунизации вакциной ***Синфлорикс™,*** для одного пневмококкового серотипа (18 C) наблюдалось более низкое среднее геометрическое концентраций вторичных антител (СГК) и среднее геометрическое ОФГ титров антител (СГТ), вырабатываемых вакциной при опсонофагоцитарном анализе (ОФГ). Не наблюдалось влияния совместного введения вакцин на девять других пневмококковых серотипов. Отмечалось усиление ответа со стороны антител на конъюгат Hib-TT, антигены дифтерии и столбняка. Клиническая значимость подобного наблюдения неизвестна.
Совместное применение с системными иммуносупрессивными препаратами
Как и при применении других вакцин, можно ожидать, что у больных, получающих иммунодепрессанты, адекватный ответ может не развиться.
Применение с профилактическим назначением антипиретиков
См. раздел «Меры предосторожности».
ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ
Заключение по безопасности вакцины
Оценка безопасности вакцины ***Синфлорикс™*** основывается на результатах клинических исследований в общей сложности 63905 доз вакцины ***Синфлорикс™*** 22429 здоровым детям и 137 недоношенным новорожденным в рамках первичной вакцинации. Дополнительно 19466 детей и 116 недоношенных новорожденных получили бустерные дозы ***Синфлорикс™*** на втором году жизни. Безопасность оценивалась также у 435 ранее непривитых детей в возрасте от 2 до 5 лет, из которых 285 вакцинированных получили 2 дозы ***Синфлорикс™***.
Во всех исследованиях ***Синфлорикс™*** применялся параллельно с рекомендованным для детей календарем вакцинации.
У детей наиболее распространенными нежелательными реакциями, отмечаемыми после первичной вакцинации, были покраснение в области инъекции и раздражительность, что отмечалось, соответственно, после введения приблизительно 41% и 55% доз. После бустерных вакцинаций наиболее распространенными нежелательными реакциями были боль в области инъекции и раздражительность, что отмечалось, соответственно, после введения приблизительно 51% и 53% доз. В большинстве случаев выраженность этих реакций была слабой или умеренной, и они носили кратковременный характер.
В ходе применения последующих доз в рамках первичной вакцинации не отмечалось увеличения частоты или тяжести нежелательных реакций.
Местная реактогенность после курса первичной иммунизации была аналогичной у детей до года и старше года, за исключением боли в области инъекции, которая усиливалась с возрастом: о боли сообщили более 39% детей до года и более 58% детей старше года.
После бустерных вакцинаций у детей старше года наиболее вероятно проявление реакции в области инъекции, по сравнению с реакцией, которая отмечалась у детей в рамках первичной вакцинации ***Синфлорикс™***.
После туровой вакцинации детей в возрасте 12-23 месяцев о крапивнице сообщалось чаще (малораспространенные) по сравнению с показателями, наблюдаемыми у детей первого года жизни во время первичной и бустерной вакцинации.
Реактогенность была выше у детей, параллельно получавших вакцины с цельноклеточным коклюшным компонентом. В клиническом исследовании детям на фоне применения вакцины, содержащей DTPw, вводили либо ***Синфлорикс™*** (N=603), либо 7-валентную вакцину Превенар (N=203). После первичного курса вакцинации, о случаях лихорадки ≥38°C и >39°C сообщалось, соответственно, у 86,1% и 14,7% детей, получивших ***Синфлорикс™***, и у 82,9% и 11,6% детей, получивших 7-валентную вакцину Превенар.
В сравнительных клинических исследованиях частота локальных и генерализованных нежелательных явлений, о которых сообщалось в течение 4 дней после каждой дозы вакцины, находилась в пределах соответствующего разброса частоты после применения 7-валентной вакцины Превенар.
Табулированный список нежелательных реакций
Нежелательные реакции (у всех возрастных групп), которые расценивались, по крайней мере, как возможно связанные с вакцинацией, разделены на различные категории в зависимости от своей частоты.
Категории частоты определяются следующим образом:
Очень распространенные: (≥ 1/10)
Распространенные: (от ≥1/100 до <1/10)
Малораспространенные: (от ≥1/1000 до <1/100)
Редкие: (от ≥1/10000 до <1/1000)
Очень редкие: (<1/10000)

Класс системы органов	Частота	Нежелательные реакции
Данные клинических исследований		
Нарушения со стороны иммунной системы	Редкие	Аллергические реакции (в частности, аллергический дерматит, атопический дерматит, экзема)
	Очень редкие	Ангионевротический отек
Нарушения со стороны метаболизма и питания	Очень распространенные	Потеря аппетита
Психические нарушения	Очень распространенные	Раздражительность
	Малораспространенные	Патологический плач
Нарушения со стороны нервной системы	Очень распространенные	Сонливость
	Редкие	Фебрильные и нефебрильные судороги
Нарушение деятельности сердечно-сосудистой системы	Очень редкие	Болезнь Кавасаки
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной полости и средостения	Малораспространенные	Апноэ у глубоко недоношенных детей (≤28 недель беременности) (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Малораспространенные	Диарея, рвота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Малораспространенные	Сыпь
	Редкие	Крапивница
Общие нарушения и реакции в области инъекции	Очень распространенные	Боль, покраснение, отечность в области инъекции, лихорадка (≥38°C при ректальном измерении) (в возрасте до 2 лет)
	Распространенные	Развитие индурации в области инъекции, лихорадка (>39°C при ректальном измерении) (в возрасте до 2 лет)
	Малораспространенные	Гематома в области инъекции, кровотечение и образование уплотнений по типу узелка
Другие нежелательные реакции после бустерной вакцинации, о которых дополнительно сообщалось в рамках первичной иммунизации и / или туровой вакцинации:		
Нарушения со стороны нервной системы	Малораспространенные	Головная боль (в возрасте от 2 до 5 лет)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Малораспространенные	Тошнота (в возрасте от 2 до 5 лет)
Общие нарушения и реакции в области инъекции	Распространенные	Лихорадка ≥38°C при ректальном измерении (в возрасте от 2 до 5 лет)
	Малораспространенные	Зуд в области инъекции, лихорадка > 40°C при ректальном измерении (в возрасте до 2 лет), лихорадка >39°C при ректальном измерении (в возрасте от 2 до 5 лет), диффузный отёк конечности, в которую была сделана инъекция, а иногда и соседнего сустава
Данные постмаркетинговых наблюдений		
Нарушения со стороны иммунной системы	Очень редкие	Анафилаксия
Нарушения со стороны нервной системы	Редкие	Гипотензивно-гипореспонсивный эпизод

Особые группы
Безопасность вакцины ***Синфлорикс™*** изучалась у 83 ВИЧ-позитивных (ВИЧ +/+) грудных детей (с отсутствием симптомов или слабовыраженными симптомами в соответствии с классификацией ВОЗ), 101 ВИЧ-негативного грудного ребенка из числа рожденных от ВИЧ-позитивных матерей (ВИЧ +/-) и 50 детей с серповидноклеточной анемией, получавших первичную иммунизацию. В этих группах у 76, 96 и 49 детей, соответственно, применялась бустерная доза. Безопасность вакцины ***Синфлорикс™*** оценивалась у 50 детей с СКА, начиная с возраста 7-11 месяцев, все дети получили бустерную дозу, а у 50 детей с СКА вакцинация была проведена в возрасте 12-23 месяца. Результаты показали сопоставимую реактогенность и безопасность вакцины ***Синфлорикс™*** в этой группе высокого риска и у здоровых детей.
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
Синфлорикс™ не следует применять у детей с известным наличием гиперчувствительности к какому-либо компоненту вакцины (см. раздел «Описание»). Как и при применении других вакцин, введение вакцины ***Синфлорикс™*** следует отложить в случае тяжелого острого заболевания, сопровождающегося лихорадкой. Вместе с тем, наличие легких инфекций, в частности, простуды, не следует рассматривать как повод для задержки вакцинации.
МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ
В рамках общих принципов надлежащей клинической практики, перед вакцинацией рекомендуется ознакомиться с анамнезом (в особенности – в плане выполненных ранее вакцинаций и возможного развития нежелательных явлений) и провести клиническое обследование.
Как и при применении всех других инъекционных вакцин, всегда должны быть доступны возможности адекватного лечения и наблюдения на случай развития редкой анафилактической реакции после введения вакцины.
При проведении первичной иммунизации глубоко недоношенным детям (рожденным не позднее 28 недели беременности) и, в особенности, в случае проявлений незрелости дыхательной системы в анамнезе, следует принимать во внимание потенциальный риск апноэ и необходимость мониторинга дыхательной функции на протяжении 48–72 часов. Принимая во внимание высокую пользу вакцинации в данной группе детей, не следует задерживать или отменять вакцинацию.
Ни при каких обстоятельствах не допускается внутрисосудистое или внутрикожное введение вакцины ***Синфлорикс™***. Данные по подкожному введению вакцины ***Синфлорикс™*** отсутствуют.
Дети в возрасте 2-х лет и старше могут упасть в обморок (потерять сознание) сразу же после вакцинации или даже непосредственно перед вакцинацией в результате психогенной реакции на укол иглой. Необходимо сразу же принять меры во избежание травм, вызванных обмороком.
Как и при внутримышечном введении других вакцин, применение ***Синфлорикс™*** требует осторожности у лиц с тромбоцитопенией или любым иным нарушением свертывания крови, поскольку внутримышечные инъекции у них могут сопровождаться кровотечениями.
Кроме того, необходимо соблюдать официальные рекомендации по иммунизации от дифтерии, столбняка и *Haemophilus influenzae* типа b.
На сегодняшний день недостаточно данных, чтобы утверждать, что вакцина ***Синфлорикс™*** обеспечивает защиту от каких-либо серогрупп пневмококков, не включенных в ее состав, за исключением близкородственного серотипа 19A (см. раздел «Фармакологические свойства») или в отношении нетипируемых штаммов *Haemophilus influenzae.*
Синфлорикс™ не обеспечивает защиты от других микроорганизмов.
Как и при применении любых вакцин, ***Синфлорикс™*** не обеспечивает защиту всех вакцинированных лиц от инвазивной пнемококковой инфекции, пневмонии или среднего отита, вызываемого серотипами, представленными в вакцине и близкородственным серотипом 19A. Кроме того, поскольку средний отит и пневмония вызываются многими микроорганизмами, помимо серотипов *Streptococcus pneumonia*, содержащихся в вакцине, в целом ожидается ограниченная эффективность в отношении защиты от этих заболеваний, которая существенно ниже, чем защита от инвазивного поражения, вызываемого серотипами пневмококка, содержащимися в данной вакцине и серотипом 19A (см. раздел «Фармакологические свойства»).
В клинических исследованиях вакцина ***Синфлорикс™*** вызывала иммунный ответ ко всем десяти серотипам вируса, включенным в вакцину, но величина ответа возбудителей с различными серотипами варьировала. Функциональный иммунный ответ на 1 и 5 серотипы пневмококка был менее выражен, чем ответ на другие входящие в состав вакцины серотипы. Неизвестно, приводит ли такой сниженный функциональный иммунный ответ на возбудители 1 и 5 серотипов к снижению эффективности защиты против инвазивных поражений, пневмонии или среднего отита, которые вызываются этими возбудителями (см. раздел «Фармакологические свойства»).
Вакцина ***Синфлорикс™*** показана к применению у детей в возрасте от 6 недель до 5 лет. Дети должны получать препарат ***Синфлорикс™*** в дозе, соответствующей их возрасту в период проведения курса вакцинации (см. раздел «График иммунизации»). Данные по безопасности и иммуногенности у детей старше 5 лет не изучены.
У детей с нарушениями механизма иммунного ответа, в частности, вследствие применения иммунодепрессантов, генетических нарушений, ВИЧ-инфекции, воздействия антиретровирусной терапии и/или ВИЧ в пренатальном периоде, или иных причин, возможно ослабленное образование антител в ответ на вакцинацию.
Имеются данные о безопасности и иммуногенности вакцины у грудных детей, инфицированных ВИЧ (с бессимптомным течением или наличием слабовыраженных симптомов в соответствии с классификацией ВОЗ), ВИЧ-негативных детей, родившихся от ВИЧ-позитивных матерей, и детей с серповидноклеточной анемией (см. разделы «Побочные действия» и «Фармакологические свойства»).Еще нет данных о безопасности и иммуногенности вакцины ***Синфлорикс™*** у пациентов с иммуносупрессией, связанной с другими причинами, и в них целесообразность вакцинации следует рассматривать индивидуально (см. раздел «График иммунизации»).
У детей в возрасте до 2 лет следует провести серию вакцинаций при помощи ***Синфлорикс™,*** с использованием схемы для соответствующего возраста (см. раздел «График иммунизации»). Использование пневмококковой конъюгатной вакцины не подразумевает отказ от использования 23-валентных пневмококковых полисахаридных вакцин у детей, начиная с возраста 2 лет с высоким риском тяжелых пневмококковых заболеваний (сюда относятся дети с серповидноклеточной анемией, аспленией, ВИЧ-инфекцией, хроническими заболеваниями или другими состояниями, сопровождающимися снижением иммунитета). При наличии соответствующих рекомендаций дети из группы риска в возрасте 24 месяцев или старше, уже получившие первичный курс вакцины ***Синфлорикс™,*** должны получить 23-валентную пневмококковую полисахаридную вакцину. Интервал между введением пневмококковой конъюгатной вакцины (***Синфлорикс™***) и 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины должен составлять не менее 8 недель. Существующие данные не показывают, может ли применение пневмококковой полисахаридной вакцины у детей, получивших первичную вакцинацию ***Синфлорикс™***, привести к гиперчувствительности при введении дополнительных доз пневмококковой полисахаридной вакцины или пневмококковой конъюгатной вакцины.
Профилактическое применение антипиретиков до введения вакцины или сразу же после этого может снизить частоту и выраженность фебрильных реакций после вакцинации. Клинические данные по применению парацетамола и ибупрофена позволяют предполагать, что профилактическое применение парацетамола может снизить частоту развития лихорадки, в то время как для ибупрофена в этом отношении показана ограниченная эффективность. Клинические данные показывают, что парацетамол может снижать иммунный ответ на ***Синфлорикс™.*** Клиническая значимость подобного наблюдения пока неизвестна.
Профилактическое применение антипиретиков рекомендуется в следующих случаях:
- у всех детей, получающих ***Синфлорикс™*** одновременно с цельноклеточными вакцинами против коклюша, в связи с риском лихорадочных реакций (см. раздел «Побочные действия»).
- у детей с судорожными расстройствами или с фебрильными судорогами в анамнезе.

Терапия антипиретиками должна быть начата в соответствии с местными рекомендациями.
Беременность и лактация
Поскольку ***Синфлорикс™*** не предназначен для использования у взрослых, отсутствуют адекватные данные по применению этой вакцины при беременности и лактации у человека, как и адекватные данные исследований репродуктивной функции у животных.
Передозировка
О случаях передозировки не сообщалось.
Доклинические данные по безопасности
Исследования с 11-валентной вакциной ***Синфлорикс™*** не выявили особой опасности для человека по результатам традиционных исследований по безопасности, по результатам однократного и повторного исследования токсичности дозы.
Несовместимость
Принимая во внимание отсутствие исследований для определения совместимости, данное лекарственное средство не следует смешивать с какими-либо другими.
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
Содержание этого раздела изложено на веб-сайте ВОЗ в разделе «Информация ВОЗ по назначению препарата».
ХРАНЕНИЕ
Срок годности вакцины указывается на этикетке и упаковке.
Хранить в холодильнике (2°C – 8°C).
Не замораживать.
Хранить в оригинальной упаковке, для защиты от воздействия света.
С условиями хранения после первого открытия флакона вы можете ознакомиться в разделе «Способ применения».
ФОРМА ВЫПУСКА
- ***Синфлорикс™*** поставляется в виде флаконов (из стекла типа I), рассчитанных на 4 дозы (2 мл) с крышкой (из бутилкаучука). В упаковке содержится 100 флаконов.

Монитор состояния флакона с вакциной (см. пиктограмму VVM в конце вкладыша)
Монитор состояния флакона с вакциной (Vaccine Vial Monitor, VVM) расположен на этикетке флакона, рассчитанного на 4 дозы и используется во всех партиях ***Синфлорикс™*** поставляемых компанией GlaxoSmithKline Biologicals. VVM представляет собой цветную точку, расположенную на этикетке рассчитанного на 4 дозы флакона (2 мл) с вакциной. Эта чувствительная к температуре метка позволяет оценить совокупное воздействие тепла на флакон. Она предупреждает конечного пользователя о высокой вероятности деградации вакцины (до степени, превышающей допустимую) вследствие воздействия тепла.
Интерпретация показаний VVM достаточно проста. Обратите внимание на квадрат в центре. Его цвет будет прогрессивно меняться. Вакцину можно использовать, если цвет этого квадрата светлее, чем цвет окружающего его кольца. Если же цвет квадрата в центре окажется одинаковым с цветом окружающего кольца или темнее его, флакон следует удалить в отходы.
Соблюдение указанных выше условий хранения, (в особенности соблюдение условия «холодовой цепи») является критически важным. Если вакцина ***Синфлорикс™*** хранилась не в соответствии с указанными условиями хранения, компания GlaxoSmithKline Biologicals не будет брать на себя ответственность за возможные последствия.
За дополнительной информацией, пожалуйста, обращайтесь к производителю.
***Синфлорикс* представляет собой торговую марку, принадлежащую группе компаний GSK.**

✓ Inner square lighter than outer circle. **If the expiry date has not been passed, USE the vaccine.**
Carré intérieur plus clair que le cercle extérieur. **Si la date de péremption n'est pas dépassée, UTILISER le vaccin.**
El cuadrado interior es más claro que el círculo exterior. **Si la fecha de caducidad no se ha pasado, USE la vacuna.**
Quadrado interior mais claro que o círculo exterior. **UTILIZE a vacina se o prazo de validade não tiver expirado.**
Квадрат внутри светлее кольца вокруг него. **Если срок годности не истек, вакцину МОЖНО ИСПОЛЬЗОВАТЬ.**

✓ At a later time, inner square still lighter than outer circle. **If the expiry date has not been passed, USE the vaccine.**
Un peu plus tard, le carré intérieur est toujours plus clair que le cercle extérieur. **Si la date de péremption n'est pas dépassée, UTILISER le vaccin.**
Más adelante, el cuadrado interior sigue siendo más claro que el círculo exterior. **Si la fecha de caducidad no se ha pasado, USE la vacuna.**
Numa data posterior, o quadrado interior ainda é mais claro que o círculo exterior. **UTILIZE a vacina se o prazo de validade não tiver expirado.**
В более поздние сроки квадрат внутри все еще будет светлее кольца вокруг него. **Если срок годности не истек, вакцину МОЖНО ИСПОЛЬЗОВАТЬ.**

✖ **Discard point:** Inner square matches colour of outer circle. **DO NOT use the vaccine**.
Point de rejet : Le carré intérieur est de la même couleur que le cercle extérieur. **NE PAS UTILISER le vaccin.**
Punto de eliminación: El color del cuadrado interior es igual al del círculo exterior. **NO use la vacuna**.
Altura de eliminar: A cor do quadrado interior corresponde à cor do círculo exterior. **NÃO utilize a vacina**.
Точка, на которой требуется удаление в отходы: квадрат внутри соответствует по цвету кольцу вокруг него. **НЕ ИСПОЛЬЗОВАТЬ вакцину**.

✖ **Beyond the discard point**: Inner square darker than outer ring. **DO NOT use the vaccine**.
Point de rejet dépassé : Le carré intérieur est plus foncé que le cercle extérieur. **NE PAS UTILISER le vaccin.**
En exceso del punto de eliminación: El cuadrado interior es más oscuro que el anillo exterior. **NO use la vacuna**.
Depois da altura de eliminar: O quadrado interior é mais escuro que o círculo exterior. **NÃO utilize a vacina**.
После точки, на которой необходимо удаление в отходы: квадрат внутри темнее, чем кольцо вокруг него. **НЕ ИСПОЛЬЗОВАТЬ вакцину**.

WHO Leaflet
Version number: GDS016/WHO Leaflet 01_4-dose vial / Date of issue: 06/2017
©[2017] GSK group of companies

Manufacturer:
GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgium.
Tel : (32) 2 656 81 11 Fax : (32) 2 656 80 00

489371

IMPORTANT
GSK Market is responsible for this product, its design and content.
Ensure the artwork is thoroughly checked, all the text proof-read and approved.
RSC GSK is responsible for site technical requirements and pre-press suitability.
GSK Market is responsible to advise RSC in case changes required impact the followings:
Formulation
Tablet embossing
Storage conditions
Shelf Life