

Synflorix

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Suspensão injetável

0,5mL

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Synflorix®
vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)

APRESENTAÇÃO

Suspensão injetável para administração intramuscular.
Apresentada em embalagem que contém:
1 seringa preenchida de 0,5 mL

USO INTRAMUSCULAR

USO PEDIÁTRICO (CRIANÇAS DE 6 SEMANAS A 5 ANOS DE IDADE)

COMPOSIÇÃO

Cada dose da vacina (0,5 mL) contém:

Conjugado de *Streptococcus pneumoniae* tipo 1 e proteína D de *Haemophilus influenzae* (proporção média PD/PS:
1,6).....1 mcg PS1 \cong 1,6 mcg PD

Conjugado de *Streptococcus pneumoniae* tipo 4 e proteína D de *Haemophilus influenzae* (proporção média PD/PS:
1,7).....3 mcg PS4 \cong 5,1 mcg PD

Conjugado de *Streptococcus pneumoniae* tipo 5 e proteína D de *Haemophilus influenzae* (proporção média PD/PS:
1,0).....1 mcg PS5 \cong 1,0 mcg PD

Conjugado de *Streptococcus pneumoniae* tipo 6B e proteína D de *Haemophilus influenzae* (proporção média PD/PS:
0,8).....1mcg PS6B \cong 0,8 mcg PD

Conjugado de *Streptococcus pneumoniae* tipo 7F e proteína D de *Haemophilus influenzae* (proporção média PD/PS:
1,1).....1 mcg PS7F \cong 1,1 mcg PD

Conjugado de *Streptococcus pneumoniae* tipo 9V e proteína D de *Haemophilus influenzae* (proporção média PD/PS:
1,4).....1 mcg PS9V \cong 1,4 mcg PD

Conjugado de *Streptococcus pneumoniae* tipo 14 e proteína D de *Haemophilus influenzae* (proporção média PD/PS:
1,4).....1 mcg PS14 \cong 1,4 mcg PD

Conjugado de *Streptococcus pneumoniae* tipo 18C e toxoide tetânico (proporção média TT/PS:
2,6).....3 mcg PS18C \cong 8 mcg TT

Conjugado de *Streptococcus pneumoniae* tipo 19F e toxoide diftérico (proporção média TD/PS:
1,6).....3 mcg PS19F \cong 5 mcg TD

Conjugado de *Streptococcus pneumoniae* tipo 23F e proteína D de *Haemophilus influenzae* (proporção média PD/PS:
0,6).....1 mcg PS23F \cong 0,6 mcg PD

Excipientes.....q.s.p.....0,5 mL

Excipientes: cloreto de sódio, fosfato de alumínio e água para injeção.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Synflorix® é indicada para a imunização ativa de bebês e crianças de 6 semanas a 5 anos de idade contra doença pneumocócica invasiva, pneumonia e otite média aguda causadas por *Streptococcus pneumoniae* de sorotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F. Veja as seções Resultados de Eficácia, Características Farmacológicas e Advertências e Precauções para informações de proteção contra sorotipos específicos de pneumococos.

O uso da Synflorix® deve ser determinado com base nas recomendações oficiais, considerando-se o impacto da doença invasiva nas diferentes faixas etárias bem como a variabilidade epidemiológica dos sorotipos nas diversas áreas geográficas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia e efetividade

A eficácia e eficiência da vacina Synflorix® foram avaliadas em ensaios clínicos

Em um estudo clínico em larga escala de fases III/IV, duplo-cego, randomizado por agrupamento, controlado, conduzido na Finlândia (FinIP), as crianças foram randomizadas para 4 grupos, de acordo com os dois esquemas de vacinação de bebês [esquema primário de 2 doses (3, 5 meses de idade) ou 3 doses (3, 4, 5 meses de idade), seguindo-se uma dose de reforço aos 11 meses de idade] para receber Synflorix® (52 2/3 do agrupamento) ou a vacina contra a hepatite, como controle (26 1/3 do agrupamento). Nos coortes de catch-up, as crianças entre 7-11 meses de idade na primeira dose, receberam 2 doses da vacina Synflorix® ou vacina hepatite B controle, seguida de um reforço, e crianças entre 12-18 meses de idade na primeira dose recebida, receberam 2 doses de Synflorix® ou vacina hepatite A controle. O acompanhamento médio, de primeira vacinação, foi de 24 a 28 meses para a doença invasiva, pneumonia hospitalar diagnosticada e ambulatorial e com prescrição de antimicrobianos. Em um estudo agrupado, os bebês foram acompanhados até aproximadamente 21 meses de idade, para avaliar o impacto de Synflorix® no portador nasofaríngeo.

Em um ensaio clínico de fase III de grande escala, randomizado e duplo-cego (Estudo clínico em Otitite Média e Pneumonia - COMPAS), bebês saudáveis com idade entre 6 a 16 semanas receberam Synflorix® ou a vacina contra a hepatite B, como controle, aos 2, 4 e 6 meses de idade, seguida, respectivamente, por Synflorix® ou pela vacina contra a hepatite A, como controle, dos 15 aos 18 meses de idade.

Eficiência/eficácia contra DPI

Eficiência/eficácia contra DPI em estudos clínicos

Eficiência/eficácia no coorte de bebês abaixo de 7 meses de vida na ocasião do recrutamento

A eficiência ou eficácia da vacina (EV) foi demonstrada na prevenção de DPI confirmada por cultura causada pelos sorotipos pneumocócicos da vacina, quando Synflorix® foi administrada a bebês pelos esquemas 2+1 ou 3+1 no estudo FinIP ou pelo esquema 3+1 no estudo COMPAS (ver Tabela 1).

Tabela 1: Número de casos de DPI causados pelos sorotipos da vacina e eficiência (FinIP) ou eficácia (COMPAS) da vacina em bebês abaixo de 7 meses de vida na ocasião do recrutamento que receberam pelo menos uma dose da vacina (coorte vacinado total de bebês)

Tipo de DPI	FinIP					COMPAS		
	Nº de casos de DPI			EV (IC 95%)		Nº de casos de DPI		EV (IC 95%)
	Synflorix® Esquema 3+1 (N=10.273)	Synflorix® Esquema 2+1 (N=10.054)	Controle ⁽²⁾ (N=10.201)	Esquema 3+1	Esquema 2+1	Synflorix® Esquema 3+1 N = 11.798	Controle N=11.799	Esquema 3+1
DPI causada pelos sorotipos da vacina ⁽¹⁾	0	1	12	100% ⁽³⁾ (82,8; 100)	91,8% ⁽⁴⁾ (58,3; 99,6)	0	18	100% (77,3; 100)
DPI sorotipo 6B	0	0	5	100% (54,9; 100)	100% (54,5; 100)	0	2	-
DPI sorotipo 14	0	0	4	100% (39,6; 100)	100% (43,3; 100)	0	9	100% (49,5; 100)

DPI Doença pneumocócica invasiva

EV Eficiência da vacina

N Número de participantes por grupo.

IC Intervalo de confiança

(1) Exceto pelos sorotipos 6B e 14, os casos de DPI causados pelos sorotipos da vacina e confirmados por cultura incluíram 7F (1 caso nos agrupamentos de 2+1 de Synflorix®, 18C, 19F e 23F (1 caso em cada um dos agrupamentos de controle).

(2) Os dois grupos de agrupamentos de controle de bebês foram combinados.

(3) Valor p < 0,0001.

(4) Valor p = 0,0009.

No estudo FinIP, a EV observada contra DPI confirmada por cultura causada por qualquer sorotipo foi de 100% (IC 95%: 85,6-100,0%; 0 vs. 14 casos) para o esquema 3+1, 85,8% (IC 95%: 49,1-97,8%; 2 vs. 14 casos) para o esquema 2+1 e 93,0% (IC 95%: 74,9-98,9%; 2 vs. 14 casos) independentemente do esquema de vacinação primária. No estudo COMPAS, o resultado foi de 66,7% (95% IC, 21,8% - 85,9%, 7 vs. 21 casos).

Efetividade após a imunização de recuperação (catch-up)

Entre as 15.447 crianças nos coortes vacinados em esquema de catch-up, não houve nenhum caso de DPI confirmado por cultura nos grupos de Synflorix®, enquanto 7 casos de DPI foram observados nos grupos de controle (sorotipos 7F e 14 no coorte de 7-11 meses e sorotipos 3, 4, 6B, 15C e 19F no coorte de 12-18 meses).

Efetividade contra DPI na vigilância pós-comercialização

Em Quebec, no Canadá, Synflorix® foi introduzida no programa de imunização de bebês (duas doses primárias administradas a bebês com menos de 6 meses de vida e uma dose de reforço aos 12 meses), depois de 4,5 anos de uso de Synflorix®. Com base em 1,5 ano de vigilância após a introdução de Synflorix®, com mais de 90% de cobertura no grupo etário elegível para receber a vacina, uma redução na incidência de DPI causada pelos sorotipos incluídos na vacina (devido, em grande parte, a alterações na doença causada pelo sorotipo 7F) foi observada, sem que houvesse aumento concomitante na incidência de DPI causada por sorotipos não contidos na vacina. Isso levou a uma redução geral na incidência de DPI no grupo etário alvo, em comparação com a incidência relatada durante o período anterior. De modo geral, a incidência de DPI foi de 35/100.000 pessoas-ano nos coortes expostos a vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) e de 64/100.000 pessoas-ano naqueles expostos à vacina pneumocócica 7-valente (conjugada), representando uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,03$). Nenhuma correlação direta de causa e efeito pode ser deduzida pelos estudos observacionais desse tipo.

No Brasil, a efetividade da vacina pneumocócica 10-valente conjugada foi avaliada em um estudo caso-controle no qual foram analisados 316 casos e 1219 controles pareados por idade e local de residência. Os casos foram recrutados em 10 estados do Brasil selecionados para a vigilância de DPI definida pelo isolamento de pneumococo de fluido normalmente estéril (p.ex. sangue, LCR, líquido pleural). Os controles foram selecionados através do Registro Nacional de Nascidos Vivos. O estudo incluiu crianças a partir de 2 meses de idade que seriam elegíveis para receber a vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) que foi administrada em esquema 3+1 (2, 4, 6 e 12 meses de idade) e uma dose de catch-up (12 a 24 meses de idade) no ano de introdução da vacina em 2010. Os resultados de efetividade contra DPI causada por sorotipos vacinais estão apresentados na tabela abaixo:

Tabela 2: Efetividade da vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) (PCV10) contra diferentes desfechos de doença pneumocócica invasiva (DPI) nos casos (n=316) e controles (n=1219) na análise de efetividade.

	Exposição* (número de doses)	N de casos/controles que contribuíram para a análise†	Efetividade bruta (IC 95%)	Efetividade ajustada (IC 95%)‡
Efetividade Global				
DPI por tipos vacinais§	Número de doses de PCV10 adequado para a idade	61/147	86,5% (73,2 a 93,2)	83,8% (65,9 a 92,3)
Efetividade Global segundo número de doses††				
DPI por tipos vacinais	Pelo menos uma dose	78/147	83,7% (70,1 a 91,2)	81,9% (64,4 a 90,8)
DPI por tipos vacinais	Duas doses	15/124	90,5% (72,4 a 96,7)	89,9% (64,1 a 96,6)
DPI por tipos vacinais	Pelo menos duas doses	17/124	96,6% (88,6 a 99,0)	95,9% (84,0 a 98,9)
DPI por tipos vacinais	Três doses	4/108	97,5% (87,2 a 99,5)	96,4% (80,2 a 99,3)
DPI por tipos vacinais	Pelo menos três doses	5/108	96,7% (86,1 a 99,2)	95,4% (78,1 a 99,0)
DPI por tipos vacinais	Quatro doses	1/80	73,5% (-20,4 a 94,2)	67,7% (-58,0 a 93,4)
Efetividade Global segundo a síndrome clínica				
Pneumonia ou bacteremia (sorotipos vacinais)	Número de doses de PCV10 adequado para a idade	26/75	88,2% (67,1 a 95,7)	81,3% (46,9 a 93,4)
Meningite (sorotipos vacinais)	Número de doses de PCV10 adequado para a idade	35/72	85,1% (61,6 a 94,2)	87,7% (61,4 a 96,1)

PCV10: vacina pneumocócica 10-valente (conjugada); DPI: doença pneumocócica invasiva; *A referência utilizada para calcular o “odds ratio” para todas as exposições foi número de doses igual a zero. †Somente os segmentos onde casos e controles tinham status de vacinação discordantes contribuíram para os modelos de regressão logística condicional; o denominador é o número total do segmento do caso-controle no subgrupo e o numerador é o número no segmento com discordância (p.ex: caso vacinado e pelo menos um controle não vacinado, ou caso não vacinado e pelo menos um controle vacinado). ‡Ajustado para a administração de pelo menos uma dose de vacina tetravalente (difteria-tétano-pertussis- *Haemophilus influenzae* tipo B) e qualquer doença crônica. §Inclui os sorotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, e 23F. †† A análise de efetividade por número de doses não distingue entre tipos diferentes de doses (ie: doses primárias, reforço ou catch-up).

Pneumonia

Eficácia contra a pneumonia nos estudos clínicos

A eficácia de **Synflorix®** contra a pneumonia adquirida na comunidade (PAC) provavelmente bacteriana foi demonstrada no coorte "de acordo com o protocolo" (ATP) (imunizado pelo menos com a série primária de três doses) (valor $P \leq 0,002$) como objetivo primário do estudo COMPAS durante o acompanhamento de 38 meses do início do estudo.

A PAC provavelmente bacteriana é definida como casos de PAC confirmados por radiologia com consolidação alveolar / efusão pleural em raios X de tórax, ou com infiltrados não alveolares, porém com proteína C reativa (CRP) ≥ 40 mg/L.

A eficácia da vacina contra PAC provavelmente bacteriana observada nesse estudo é apresentada abaixo (Tabela 3).

Tabela 3: Números e porcentagens de indivíduos com PAC provavelmente bacteriana(*), após 3 doses de Synflorix® ou uma vacina de controle, e eficácia da vacina (coorte ATP para eficácia)

Synflorix® N=10.295		Vacina de controle N=10.201		Eficácia da vacina
n	% (n/N)	n	% (n/N)	
240	2.3%	304	3.0%	22.0% (IC 95%: 7,7; 34,2)

N Número de participantes por grupo.

n Número de participantes relatando um primeiro episódio de PAC provavelmente bacteriana a qualquer tempo a partir de 2 semanas após a administração da terceira dose.

% Porcentagem de participantes relatando um primeiro episódio de PAC provavelmente bacteriana a qualquer tempo a partir de 2 semanas após a administração da terceira dose.

IC Intervalo de confiança

* Análise final do objetivo primário - período de observação de 38 meses.

Em uma análise intermediária (durante um período de observação de 38 meses do início do estudo), a eficácia da vacina contra a PAC com consolidação alveolar ou efusão pleural foi de 25,7% (IC 95%: 8,4; 39,6), e contra a PAC clinicamente suspeita encaminhada para raios X foi de 6,7% (IC 95%: 0,7; 12,3).

Durante um longo período de observação de 48 meses do início do estudo, a eficácia da vacina contra PAC provavelmente bacteriana foi de 18,2% (IC 95%: 4,1; 30,3), contra PAC com consolidação alveolar ou efusão pleural foi de 22,4% (IC 95%: 5,7; 36,1) e contra suspeita clínica de PAC encaminhada para avaliação radiológica foi de 7,3% (IC 95%: 1,6; 12,6).

No estudo FinIP, a eficácia da vacina na redução dos casos diagnosticados de pneumonia hospitalar (identificados com base na CID 10 códigos para pneumonia) foi de 26,7% (IC 95%: 4,9; 43,5) no esquema infantil 3 + 1 e 29,3% (IC 95%: 3,0; 53,4) no 7 - coorte de 1 mês e 22,4% (IC 95%: -8,7; 44,8) no coorte de 12 - 18 meses.

Otite média aguda (OMA)

Eficácia contra OMA em estudos clínicos

Dois estudos de eficácia, COMPAS e POET (Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial), foram conduzidos com vacinas pneumocócicas conjugadas contendo a proteína D: **Synflorix®** e uma vacina conjugada 11 valente sob investigação (que, adicionalmente, continha o sorotipo 3), respectivamente.

No COMPAS, 7.214 indivíduos [Coorte Total Vacinada (TVC)] foram incluídos na análise de eficácia de OMA, dos quais 5.989 indivíduos estavam na coorte ATP (Tabela 4).

Tabela 4: Eficácia da vacina contra OMA (1) no COMPAS:

Tipo ou causa de OMA	Eficácia da vacina (IC 95%)
	ATP(2)
OMA clínica independentemente da etiologia	16,1% (-1,1; 30,4)(3)
Qualquer sorotipo de pneumococos	56,1% (13,4;77,8)
10 sorotipos contidos na vacina pneumocócica	67,1%

	(17,0; 86,9)
Sorotipos de pneumococos com reatividade cruzada	25,7% (-232,2; 83,4)
Sorotipos de pneumococos não vacinais/ sem reatividade cruzada	25,7% (-231,9; 83,4)
Hi (incluindo NTHi)	15,0% (-83,8; 60,7)
Somente NTHi	15,0% (-83,8; 60,7)

N Número de indivíduos

IC Intervalo de Confiança

(1) Primeiro episódio

(2) Período de acompanhamento por um máximo de 40 meses a partir de 2 semanas após a terceira dose primária

(3) Não é estatisticamente significativa segundo critérios pré-definidos (p unicaudal = 0,032).

No entanto, na coorte TVC, a eficácia da vacina contra episódios clínicos de OMA foi de 19% (IC 95%: 4,4; 31,4).

Em outro ensaio clínico de eficácia, duplo-cego e randomizado POET, realizado na República Tcheca e na Eslováquia, 4.968 lactentes (coorte ATP) receberam ou a vacina em investigação 11-valente (11Pn-PD), que continha os dez sorotipos de **Synflorix**® juntamente com o sorotipo 3 – para o qual não foi demonstrada eficácia –, ou uma vacina de controle (vacina hepatite A), de acordo com o esquema vacinal de 3, 4, 5 e 12-15 meses (Tabela 5).

A eficácia da vacina 11Pn-PD contra a primeira ocorrência de um episódio de OMA por um sorotipo dessa vacina foi de 52,6% (IC de 95%: 35,0- 65,5). A eficácia específica por sorotipo contra o primeiro episódio de OMA foi demonstrada para os sorotipos 6B (86,5%; IC de 95%: 54,9-96,0), 14 (94,8%; IC de 95%: 61,0- 99,3), 19F (43,3%; IC de 95%: 6,3- 65,4) e 23F (70,8%; IC de 95%: 20,8-89,2). Para os outros sorotipos da vacina, o número de casos de OMA foi muito limitado para permitir que se tirasse qualquer conclusão sobre a eficácia. A eficácia contra qualquer episódio de OMA por qualquer sorotipo pneumocócico foi de 51,5% (36,8-62,9). Tanto no estudo COMPAS (com base nos poucos casos relatados) quanto no estudo POET, não se observou aumento na incidência de OMA devido a não vacinação/não reação cruzada de sorotipos, caso esse em que a vacina 11 Pn-PD apresentou eficácia de 8,5% (-64,2: 49,0) no POET, ou devido a outros patógenos bacterianos ou sorotipos não incluídos na vacina. A eficácia estimada desse medicamento contra qualquer episódio clínico de otite média, independentemente da etiologia, foi de 33,6% (IC de 95%: 20,8- 44,3) no POET.

Com base na ligação imunológica da resposta funcional (OPA) da **Synflorix**® com a da formulação 11-valente, administrada no POET, espera-se que a **Synflorix**® confira eficácia protetora idêntica contra a OMA.

Impacto nas prescrições de antimicrobianos

Na FinIP, o coorte infantil do total de vacinados, a vacinação com **Synflorix**® reduziu as prescrições ambulatoriais para a amoxicilina, o antibiótico mais prescrito para OMA, por 7,9% (IC 95%: 2,0: 13,4) no esquema 3 + 1 e 7,5% (IC 95%: 0,9; 13,6), no esquema 2 + 1. Nos grupos de **Synflorix**®, houve uma tendência para redução na prescrição de antimicrobianos ambulatoriais e na prescrição dos antimicrobianos geralmente recomendados para otite média e infecções respiratórias.

Impacto sobre o portador nasofaríngeo

O efeito da vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) sobre o estado do portador nasofaríngeo foi estudado em dois estudos randomizados, duplo-cegos, utilizando um controle inativo: no estudo agrupado FinIP na Finlândia (5.092 indivíduos) e no COMPAS (1.921 indivíduos).

Em ambos os estudos, **Synflorix**® reduziu significativamente o portador do tipo vacinal (combinado e individualmente, 6B, 19F e 23F), com uma tendência de aumento após a vacinação de reforço no portador nasofaríngeo do tipo não vacinal/sem reatividade cruzada, resultando em uma redução consistente do estado de portador geral para pneumococos. No estudo agrupado, também foi observada uma redução significativa para o sorotipo 14 da vacina e para o sorotipo 19A com reatividade cruzada.

Dados adicionais de imunogenicidade

Não-inferioridade imunológica à vacina pneumocócica 7-valente (conjugada)

Conforme recomendado pela OMS, a avaliação da eficácia potencial contra a DPI pré-licenciamento se baseia na comparação quanto às respostas imunes aos sete sorotipos comuns entre **Synflorix**® e a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada), cuja eficácia protetora foi anteriormente avaliada. Mediram-se também as respostas imunológicas aos três sorotipos adicionais de **Synflorix**®.

Num ensaio clínico de comparação direta com a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada), demonstrou-se a não inferioridade da resposta imunológica à **Synflorix**® medida por ELISA para todos os sorotipos, exceto o 6B e o 23F (limite superior do IC de 96,5% relativo à diferença entre os grupos >10%) (Tabela 1). Em relação aos sorotipos 6B e 23F, respectivamente 65,9% e 81,4% dos bebês vacinados aos 2, 3 e 4 meses atingiram o limite de anticorpos (i.e. 0,20 µg/ml) um mês após a terceira dose de **Synflorix**®, versus 79,0% e 94,1%, respectivamente, após três doses da vacina pneumocócica 7-valente (conjugada). Não está clara a relevância clínica dessas

diferenças visto que foi observado em um estudo clínico duplo cego randomizado que **Synflorix®** é efetiva contra DPI causada pelo sorotipo 6B (Tabela 2).

As porcentagens de indivíduos vacinados que atingiram o limite para os três sorotipos adicionais (1, 5 e 7F) de **Synflorix®** foram respectivamente de 97,3%, 99,0% e 99,5%, e estes índices foram pelo menos tão bons como a resposta agregada da vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) contra os sete sorotipos comuns (95,8%).

Tabela 5: Análise comparativa entre a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) e Synflorix® em porcentagem de indivíduos com concentrações de anticorpos $\geq 0,20$ mcg/ml, um mês após a terceira dose.

Anticorpos	Synflorix®		vacina pneumocócica 7-valente (conjugada)		Diferença em % $\geq 0,20$ mcg/ml – vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) menos Synflorix®		
	N	%	N	%	%	IC de 96,5%	
Anti-4	1.106	97,1	373	100	2,89	1,71	4,16
Anti-6B	1.100	65,9	372	79,0	13,12	7,53	18,28
Anti-9V	1.103	98,1	374	99,5	1,37	-0,28	2,56
Anti-14	1.100	99,5	374	99,5	-0,08	-1,66	0,71
Anti-18C	1.102	96,0	374	98,9	2,92	0,88	4,57
Anti-19F	1.104	95,4	375	99,2	3,83	1,87	5,50
Anti-23F	1.102	81,4	374	94,1	12,72	8,89	16,13

As concentrações médias geométricas (GMC) de anticorpos após a vacinação primária conferidas por **Synflorix®** contra os sete sorotipos comuns foram inferiores às propiciadas pela vacina pneumocócica 7-valente (conjugada). As GMCs antes da dose de reforço (de 8 a 12 meses após a última dose da vacinação primária) foram no geral idênticas para ambas. Após a dose de reforço, as GMCs conferidas por **Synflorix®** foram inferiores para a maioria dos sorotipos comuns em comparação com a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada).

No mesmo ensaio clínico, **Synflorix®** demonstrou gerar anticorpos funcionais contra todos os seus sorotipos. Em relação a cada um dos sete sorotipos comuns, de 87,7% a 100% dos indivíduos que receberam **Synflorix®** e de 92,1% a 100% dos que utilizaram a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) atingiram títulos de atividade opsonofagocítica (OPA) ≥ 8 , um mês após a terceira dose. A diferença entre ambas as vacinas em porcentagem de indivíduos com títulos OPA ≥ 8 foi $< 5\%$ para todos os sorotipos comuns, incluindo o 6B e o 23F. Após a imunização primária e de reforço, os títulos médios geométricos (GMTs) de anticorpos OPA conferidos por **Synflorix®** foram inferiores aos obtidos pela vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) para os sete sorotipos comuns, exceto para o sorotipo 19F.

Para os sorotipos 1, 5 e 7F, as porcentagens dos que atingiram títulos OPA ≥ 8 com **Synflorix®** foram, respectivamente, de 65,7%, 90,9% e 99,6% após o esquema de vacinação primária e de 91,0%, 96,3% e 100% após a dose de reforço. A resposta OPA para os sorotipos 1 e 5 foi inferior em magnitude comparativamente à resposta para cada um dos outros sorotipos. As implicações desse achado quanto à eficácia protetora não são conhecidas. A resposta para o sorotipo 7F ocorreu no mesmo intervalo que a dos sete sorotipos comuns às duas vacinas.

O impacto direto de **Synflorix®** sobre a DPI varia entre os países e estima-se que oscile entre 54% e 88%, dependendo da proporção de DPIs causadas pelos sorotipos nela contidos.

A administração da quarta dose (de reforço) no segundo ano de vida demonstrou a resposta de anticorpo anamnésica medida por ELISA e OPA para os 10 sorotipos incluídos na vacina, evidenciando-se a indução da memória imunológica após o curso primário de três doses.

Também foi demonstrado que a vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) induz resposta imune aos sorotipos 6 A e 19 A. Foi observado um aumento de 5,5 e 6,1 na concentração média geométrica, um mês após a dose de reforço em comparação a concentração pré-reforço, para os sorotipos 6 A e 19 A, respectivamente. Com relação ao GMT, medido por OPA, foi observado um aumento de 6,7 e 6,1, respectivamente, quando comparado com a concentração pré-reforço.

Em um estudo clínico, no qual as crianças foram vacinadas com 6, 10 e 14 semanas, a porcentagem de crianças vacinadas com a vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) que apresentaram concentração de anticorpos $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ e com títulos OPA ≥ 8 estava no mesmo nível que a porcentagem dos vacinados com a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada), para os sete sorotipos em comum. As diferenças observadas na porcentagem de pacientes com títulos OPA ≥ 8 foi menor que 5% para todos os sorotipos exceto o 19F (que a porcentagem foi maior no grupo vacinado com a vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)).

Esquema primário de três doses

Em oito ensaios clínicos realizados em vários países da Europa, no Chile e nas Filipinas, avaliou-se a imunogenicidade de **Synflorix®** após a série de vacinação primária de três doses (N=3.089), de acordo com diferentes esquemas vacinais (de 6-10-14 semanas, 2-3-4, 3-4-5 meses ou 2-4-6 meses de idade). A quarta dose (de reforço) foi administrada a 1.976 indivíduos em seis ensaios clínicos. No geral

observaram-se respostas semelhantes com os diferentes esquemas, embora se tenham verificado respostas imunes um pouco superiores para o de 2-4-6 meses.

Uma dose de desafio simples com polissacarídeo aos 12 meses de idade gerou resposta anamnésica de anticorpos para os dez sorotipos pneumocócicos incluídos na vacina, o que se considerou indicativo de indução de memória imunológica depois da série primária de **Synflorix®**.

Prematuros

A imunogenicidade de **Synflorix®** em bebês muito prematuros (nascidos após um período de gestação de 27-30 semanas) (N=42), bebês prematuros (nascidos após um período de gestação de 31-36 semanas) (N=82) e bebês nascidos à termo (nascidos após um período de gestação superior a 36 semanas) (N=132) foi avaliada seguindo-se um esquema de três doses de vacinação primária, aos 2, 4 e 6 meses de idade. Realizou-se a avaliação da imunogenicidade em 44 bebês muito prematuros, 69 bebês prematuros e 127 bebês nascidos à termo após uma dose de reforço aos 16-18 meses de idade.

Independentemente da maturidade, um mês após a vacinação primária pelo menos 92,7% dos indivíduos atingiram concentrações de anticorpos ELISA $\geq 0,2$ mcg/mL e pelo menos 81,7% atingiram títulos OPA ≥ 8 para todos os sorotipos da vacina, com exceção do sorotipo 1 (pelo menos 58,8% atingiram títulos OPA ≥ 8). Observaram-se GMCs de anticorpos ELISA e GMTs de OPA semelhantes em todos os bebês, exceto pelo fato de que as GMCs de anticorpos foram mais baixas para os sorotipos 4, 5 e 9V nos muito prematuros e para o sorotipo 9V em prematuros e o GMT de OPA foi mais baixo para o sorotipo 5 nos muito prematuros.

Aumentos de GMCs de anticorpos ELISA e GMTs de OPA foram observados para todos os sorotipos um mês após a dose de reforço, o que indica memória imunológica. Os GMCs de anticorpos ELISA e os GMTs de OPA foram semelhantes entre todos os bebês, exceto pelo fato de que em muito prematuros se verificou GMT de OPA menor para o sorotipo 5. De modo geral, pelo menos 97,6% dos indivíduos atingiram concentrações de anticorpos ELISA $\geq 0,2$ mcg/mL e pelo menos 91,9% atingiram títulos OPA ≥ 8 para todos os sorotipos da vacina.

As respostas imunológicas à proteína D após a vacinação primária e a de reforço foram semelhantes entre os bebês muito prematuros, os bebês prematuros e bebês nascidos à termo.

Catch-up

As respostas imunológicas de crianças mais velhas não vacinadas previamente foram avaliadas em três estudos clínicos.

Crianças com idade entre 7 e 11 meses receberam duas doses primárias seguidas de uma dose de reforço no segundo ano de vida. As respostas imunológicas depois da dose de reforço de **Synflorix®** nesse grupo etário foram, em geral, semelhantes às observadas depois da dose de reforço em bebês com menos de 6 meses de idade sensibilizados com três doses.

Em crianças com idade entre 12-23 meses, a resposta imunológica gerada depois de duas doses de **Synflorix®** em crianças de 12 a 23 meses de idade foi comparável à resposta gerada depois de três doses em bebês, com exceção dos sorotipos 18C e 19F, para os quais as respostas foram maiores nas crianças de 12 a 23 meses. Em um outro estudo, uma única dose de **Synflorix®** administrada durante o segundo ano de vida após duas doses catch up entre os 12-20 meses de idade provocou um aumento acentuado de GMCs por ELISA e GMTs por OPA.

Em crianças de 2 a 5 anos de idade que receberam uma dose de **Synflorix®**, as GMCs de anticorpos por ELISA para seis dentre dez sorotipos da vacina foram similares às atingidas depois de esquema de vacinação de três doses em bebês, embora se revelassem inferiores para quatro dentre dez sorotipos da vacina (sorotipos 1, 5, 14 e 23F) e para a antiproteína D. Os GMTs por OPA foram semelhantes ou maiores depois da dose única do que após o curso primário de três doses em bebês, exceto para o sorotipo 5.

Em estudo clínico adicional a administração de duas doses com intervalo de dois meses, com início entre 36 e 46 meses de idade, resultou em maiores GMCs de anticorpos e GMTs por OPA pelo método ELISA do que o verificado um mês depois da vacinação primária com três doses para cada sorotipo de vacina, assim como em respostas similares para a proteína D.

Dados de segurança pré-clínicos

A formulação da vacina 11-valente, representativa de **Synflorix®**, não apresenta riscos especiais para o ser humano, de acordo com o revelado por estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única e dose repetida.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

Synflorix® é uma vacina conjugada de polissacarídeos pneumocócicos que utiliza a proteína D como principal proteína transportadora. A proteína D é de superfície e está presente em todas as cepas de *Haemophilus influenzae*, inclusive o *Haemophilus influenzae* não tipável (NTHi). A vacina contém dez sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F).

Dados epidemiológicos

Os dez sorotipos incluídos nessa vacina representam os principais sorotipos causadores de doenças em todo o mundo e abrangem aproximadamente de 50% a 96% das DPIs ocorridas em crianças menores de 5 anos de idade.

A pneumonia de diferentes etiologias é uma das principais causas de morbidade e mortalidade na infância em âmbito global. Em estudos prospectivos, estimou-se que *Streptococcus pneumoniae* foi responsável por 30-50% dos casos de pneumonia bacterêmica.

A OMA é uma doença infantil comum, com diferentes etiologias. Acredita-se que as bactérias sejam responsáveis por pelo menos de 60% a 70% dos episódios clínicos dessa doença. O *Streptococcus pneumoniae* e o NTHi são as causas mais comuns de OMA bacteriana em todo o mundo.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Synflorix® não deve ser administrada a indivíduos com hipersensibilidade conhecida a qualquer um de seus componentes (ver o item Composição).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

É uma norma das boas práticas clínicas que a vacinação seja precedida de avaliação de histórico médico (principalmente quanto à vacinação prévia e à possível ocorrência de eventos indesejáveis) e de exame clínico.

Da mesma forma que ocorre com todas as vacinas injetáveis, tratamento médico e supervisão apropriados devem estar sempre prontamente disponíveis caso haja um evento anafilático, que é raro, após a administração da vacina.

Como com outras vacinas, deve-se adiar a administração de **Synflorix®** a indivíduos que estejam com doença febril aguda grave. No entanto, a presença de infecção de menor gravidade, como resfriado, não constitui impedimento à vacinação.

Synflorix® não deve, sob nenhuma circunstância, ser administrada por via intravascular ou intradérmica. Não há nenhum dado disponível sobre a administração subcutânea de **Synflorix®**.

Pode ocorrer síncope (desmaio) depois ou mesmo antes de qualquer vacinação como resposta psicogênica à agulha da injeção. É importante que o material para os procedimentos necessários esteja disponível de modo a evitar lesões causadas pelos desmaios.

Assim como outras vacinas aplicadas por via intramuscular, **Synflorix®** deve ser usada com cautela em indivíduos com trombocitopenia ou qualquer outro distúrbio de coagulação, já que pode ocorrer sangramento após a aplicação intramuscular nesses pacientes.

Embora ocorra resposta de anticorpos ao toxoide diftérico, ao toxoide tetânico e à proteína D (presente em todas as cepas de *Haemophilus influenzae*, inclusive NTHi), o uso de **Synflorix®** não substitui a imunização de rotina com vacinas contra a difteria, o tétano ou o *Haemophilus influenzae* tipo b. Também se devem seguir as recomendações oficiais relativas às imunizações contra a difteria, o tétano e o *Haemophilus influenzae* tipo b.

Existe evidência insuficiente de que **Synflorix®** confere proteção contra sorotipos pneumocócicos não incluídos nela ou contra o NTHi. **Synflorix®** não protege contra outros microrganismos.

Tal como com qualquer vacina, **Synflorix®** pode não proteger todos os indivíduos vacinados contra doença pneumocócica invasiva ou otite média causadas pelos sorotipos dessa vacina. Espera-se que a proteção contra a otite média causada por sorotipos pneumocócicos da vacina seja substancialmente inferior à proteção contra a doença pneumocócica invasiva. Além disso, como a otite média é provocada por muitos microrganismos além dos sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* presentes na vacina, é de esperar que a proteção global contra a otite média aguda seja limitada.

Em ensaios clínicos, **Synflorix®** conferiu resposta imune a todos os dez sorotipos nela incluídos, mas a magnitude de resposta variou entre eles. A resposta imune funcional aos sorotipos 1 e 5 foi inferior em magnitude à oferecida contra todos os outros sorotipos da vacina. Não se sabe se essa resposta imune funcional inferior contra os sorotipos 1 e 5 resultará em eficácia protetora inferior contra doença invasiva ou otite média causadas por esses sorotipos.

O esquema de doses de **Synflorix®** deve ser adequado à idade das crianças, na época que iniciam a série de vacinação.

A resposta imune após duas doses de **Synflorix®** em crianças de 12-23 meses de idade é comparável à obtida depois da administração de três doses a bebês.

Contudo, um esquema de duas doses em crianças de 12-23 meses de idade com risco elevado de doença pneumocócica (como aquelas com doença falciforme, asplenia, infecção por HIV, doenças crônicas ou que estejam imunocomprometidas) pode não ser suficiente para conferir proteção ótima. Essas crianças devem receber uma vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente a partir dos 2 anos de idade, quando recomendado. O intervalo entre **Synflorix®** e a vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente não deve ser inferior a oito semanas. Não existe informação disponível que indique se a administração da vacina pneumocócica polissacarídica a crianças após a imunização primária com **Synflorix®** origina resposta diminuída a doses adicionais de pneumococos polissacarídicos ou de vacina pneumocócica conjugada.

Não estão disponíveis dados de segurança e imunogenicidade em crianças que correm maior risco de contrair infecções pneumocócicas (doença falciforme, disfunção esplênica congênita e adquirida, infecção por HIV, malignidades, síndrome nefrótica).

Crianças com resposta imune prejudicada devido a tratamento com imunossuppressores, a anomalia genética, a infecção por HIV ou a outras causas podem apresentar resposta de anticorpos reduzida à imunização ativa.

Sobre a administração profilática de antipiréticos, ver a seção Interações Medicamentosas.

Devem-se considerar o risco potencial de apneia e a necessidade de monitoramento respiratório por 48-72 horas ao administrar o esquema de imunização primária a bebês muito prematuros (nascidos com ≤ 28 semanas de gestação), particularmente àqueles com histórico prévio de imaturidade respiratória. Como o benefício da vacinação é alto nesse grupo de bebês, ela não deve ser suspensa nem adiada.

Gravidez e lactação

Synflorix® não se destina ao uso em adultos. Assim, não há dados disponíveis sobre a utilização na gravidez ou durante a lactação em seres humanos.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Synflorix® não se destina ao uso em adultos ou idosos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Uso com outras vacinas

Synflorix® pode ser administrada com qualquer uma das seguintes vacinas monovalentes ou combinadas (incluindo DTPa-HBV-IPV/Hib e DTPw-HBV/Hib): vacina difteria-tétano-pertússis acelular (DTPa), vacina hepatite B (HBV), vacina inativada poliomielite (IPV), vacina *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacina difteria-tétano-pertússis de célula inteira (DTPw), vacina sarampo-caxumba-rubéola (SCR), vacina varicela, vacina conjugada meningocócica do sorogrupo C (conjugada com CRM₁₉₇ e toxoide tetânico [TT]), sorogrupos meningocócicos A, C, W-135 e Y da vacina meningocócica ACWY (conjugada ao TT), vacina oral poliomielite (OPV) e vacina rotavírus. Vacinas injetáveis diferentes sempre devem ser administradas em locais de injeção diferentes.

Estudos clínicos demonstraram que as respostas imunes e os perfis de segurança das vacinas coadministradas não foram afetados, com exceção da resposta à vacina de poliovírus inativado tipo 2, sobre a qual se observaram resultados inconsistentes entre os estudos (soroproteção com variação de 78% a 100%). Além disso, quando os sorogrupos meningocócicos A, C, W-135 e Y da vacina meningocócica ACWY (conjugada ao TT) foram coadministrados com a dose de reforço da **vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)** durante o segundo ano de vida em crianças vacinadas com três doses da **vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)**, concentrações médias geométricas (GMT) baixas e GMT por OPA foram observados para um sorotipo pneumocócico (18C). Não houve impacto na coadministração com os outros nove sorotipos pneumocócicos. Observou-se aumento da resposta de anticorpos ao conjugado HibTT e aos antígenos diftérico e tetânico. A relevância clínica dessa observação continua desconhecida.

A administração profilática de antipiréticos antes ou imediatamente após a aplicação de vacinas pode reduzir a incidência e a intensidade de reações febris pós-vacinação. Entretanto, há dados que sugerem que o uso profilático de paracetamol é capaz de diminuir a resposta imune a vacinas pneumocócicas. A relevância clínica dessa observação continua desconhecida.

A utilização de medicamentos antipiréticos profiláticos é recomendada:

- a todas as crianças que receberem **Synflorix®** simultaneamente com vacinas que contêm pertússis de célula inteira, devido à taxa superior de reações febris;
- a crianças com crises convulsivas ou com antecedentes de convulsões febris.

Deve-se iniciar o tratamento antipirético de acordo com as recomendações de tratamento locais.

Uso com medicações imunossupressoras sistêmicas

Assim como ocorre com outras vacinas, é possível que não haja resposta adequada em pacientes que utilizam imunossupressores.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

A vacina deve ser conservada sob refrigeração, a uma temperatura entre +2°C e +8°C.

Não a congele. Conserve o produto na embalagem original, a fim de protegê-lo da luz.

O prazo de validade do produto é de 36 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos / Características organolépticas

Synflorix® apresenta-se como suspensão branca turva. Após o armazenamento, pode-se observar um depósito branco fino com sobrenadante incolor transparente. Isso não é sinal de deterioração.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Método de administração

A vacina deve ser administrada através de injeção intramuscular. Os locais de preferência são a área ântero-lateral da coxa de bebês e o músculo deltoide do braço de crianças.

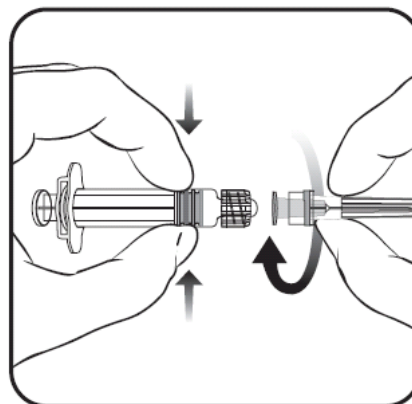
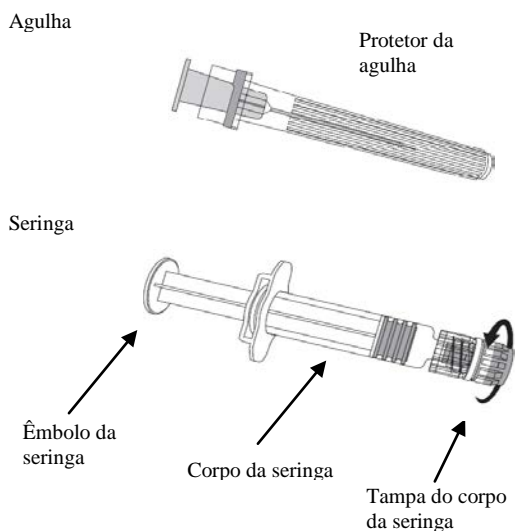
Previamente à administração do medicamento deve-se inspecionar o conteúdo da seringa visualmente, tanto antes como depois de agitar o recipiente, para detecção de quaisquer partículas ou de aparência física anormal. Caso se observe um desses eventos, a vacina deve ser descartada.

A vacina deve ser bem agitada antes de usar.

Qualquer produto não utilizado ou material residual devem ser descartados de acordo com as normas locais.

Synflorix® deve ser administrada o mais rápido possível após a retirada da refrigeração.

Instruções para administração da vacina



1. Segurando o corpo da seringa com uma das mãos (evite segurar o êmbolo), remova a tampa do corpo da seringa girando-a no sentido anti-horário.
2. Para conectar a agulha à seringa, encaixe a agulha girando-a no sentido horário até sentir que ela travou (ver a figura).
3. Remova o protetor da agulha, que às vezes pode apresentar alguma resistência.
4. Administre a vacina.

Incompatibilidades

Não estão disponíveis estudos de compatibilidade, portanto **Synflorix®** não deve ser misturada com outros medicamentos.

Posologia

Bebês de 6 semanas até 6 meses de idade

Série primária de três doses

A série de imunização recomendada para garantir proteção ideal consiste de quatro doses, cada uma de 0,5 mL. A série primária para o bebê consiste de três doses, sendo a primeira administrada, em geral, aos 2 meses de idade, com intervalo de pelo menos um mês entre as doses. A primeira dose pode ser administrada já às 6 semanas de idade. Recomenda-se uma dose de reforço pelo menos seis meses depois da última dose primária (ver a seção Efeitos Farmacodinâmicos).

Prematuros nascidos após pelo menos 27 semanas de idade gestacional

A série de imunização recomendada consiste em quatro doses, cada uma com 0,5 mL. A série de imunização primária consiste em três doses, administradas com intervalo de 2 meses entre as doses, a primeira delas aos 2 meses de idade. Recomenda-se uma dose de reforço no segundo ano de vida (ver o item Resultados de Eficácia).

Bebês e crianças mais velhos não vacinados anteriormente:

Bebês de 7-11 meses de idade: o esquema de vacinação consiste em duas doses de 0,5 mL com intervalo de pelo menos um mês entre as doses. Recomenda-se uma dose de reforço no segundo ano de vida, com intervalo de pelo menos dois meses.

Crianças de 12 meses a 5 anos de idade: o esquema de vacinação consiste em duas doses de 0,5 mL com intervalo de pelo menos dois meses entre as doses.

Esquemas de vacinação

Deve-se levar em consideração as recomendações oficiais na imunização com **Synflorix®**.

Recomenda-se que os pacientes que receberam a primeira dose de **Synflorix®** completem todo o ciclo vacinal com a mesma vacina.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A avaliação da segurança de **Synflorix®** foi baseada em estudos clínicos envolvendo a administração de aproximadamente 64.000 doses de **Synflorix®** a aproximadamente 22.500 bebês saudáveis e 137 prematuros como vacinação primária. Aproximadamente 19.500 bebês e 116 prematuros receberam uma dose de reforço de **Synflorix®** no segundo ano de vida. **Synflorix®** também foi avaliada em aproximadamente 400 crianças de 2 a 5 anos de idade. Em todos os estudos, a vacina foi administrada simultaneamente com as vacinas infantis recomendadas.

Não se observou nenhum aumento na incidência ou na gravidade das reações adversas com doses subsequentes do ciclo de vacinação primária.

A reatogenicidade foi superior nas crianças que receberam concomitantemente vacinas que contêm pertússis de célula inteira. Num ensaio clínico, as crianças receberam **Synflorix®** (n=603) ou a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) (n=203) junto com a que contém DTPw. Após o esquema de vacinação primária, relatou-se febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ e $>39^{\circ}\text{C}$, respectivamente, em 86,1% e 14,7% das que receberam **Synflorix®** e em 82,9% e 11,6% das que receberam a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada).

Em ensaios clínicos comparativos, a incidência das reações adversas locais e gerais relatadas nas quatro semanas após cada dose de **Synflorix®** apresentou níveis semelhantes aos observados no mesmo período após a vacinação com a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada).

As reações adversas mais comuns depois da vacinação primária foram vermelhidão no local da injeção e irritabilidade, que ocorreram aproximadamente após 41% e 55% de todas as doses, respectivamente. Depois da vacinação de reforço, as reações adversas mais comuns foram dor no local da injeção e irritabilidade verificadas em 51% e 53% dos vacinados, respectivamente. A maioria das reações relatadas foi de intensidade leve ou moderada e não teve longa duração.

As reações adversas relatadas (para todos os grupos etários) são listadas de acordo com a seguinte frequência:

De acordo com a frequência, essas reações podem ser:

Muito comuns	$>1/10$
Comuns	$>1/100$ e $<1/10$
Incomuns	$>1/1.000$ e $<1/100$
Raras	$>1/10.000$ e $<1/1.000$
Muito raras	$<1/10.000$

Reações muito comuns ($>1/10$): sonolência, perda de apetite, dor, rubor, edema no local da injeção e febre retal $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (idade < 2 anos), irritabilidade

Reações comuns ($>1/100$ e $<1/10$): reações no local como endurecimento no local da injeção, febre retal $>39^{\circ}\text{C}$ (idade < 2 anos)

Reações incomuns ($>1/1.000$ e $<1/100$): apneia em bebês muito prematuros (≤ 28 semanas de gestação), diarreia, vômito, reações no local como hematoma no local da injeção, hemorragia, nódulo no local da injeção, choro anormal, rash

Reações raras ($>1/10.000$ e $<1/1.000$): convulsões febris e não febris, urticária, reações alérgicas (tais como dermatite alérgica, dermatite atópica e eczema)

Reações muito raras ($<1/10.000$): angioedema, doença de Kawasaki

As seguintes reações adversas foram adicionalmente relatadas após a vacinação de reforço de séries primárias ou vacinação catch-up:

Reações comuns ($>1/100$ e $<1/10$): febre retal ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) (de 2 a 5 anos de idade).

Reações incomuns ($>1/1.000$ e $<1/100$): dor de cabeça (de 2 a 5 anos de idade), náusea (de 2 a 5 anos de idade), reações no local de injeção como prurido, febre retal $> 40^{\circ}\text{C}$ (< 2 anos de idade), febre retal $> 39^{\circ}\text{C}$ (de 2 a 5 anos de idade), inchaço difuso no membro que recebeu a injeção às vezes envolvendo a articulação adjacente.

Após a vacinação de reforço, crianças acima de 12 meses de idade são mais propensas a reações locais comparados às taxas observadas em recém-nascidos durante a série primária com **Synflorix®**.

Após a vacinação catch-up em crianças entre 12 e 23 meses de idade, urticária foi reportada com maior frequência (incomum) comparada às taxas observadas em recém-nascidos durante a série primária e a vacinação de reforço.

Dados pós-comercialização

Reações raras ($>1/10.000$ e $<1/1.000$): episódios hipotônicos-hiporresponsivos.

Reações muito raras ($<1/10.000$): anafilaxia

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou à Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

São insuficientes os dados disponíveis de superdosagem de **Synflorix®**.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0273

Farm. Resp.: Ednilson da Silva Oliveira - CRF-RJ N° 18875

Fabricado por:

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

Embalado por:

GlaxoSmithKline Biologicals S.A. – Parc de la Noire Epine – Rue Fleming 20, 1300 – Wavre – Bélgica ou GlaxoSmithKline Biologicals – 637 Rue des Aulnois, 59230 – Saint Amand Les Eaux - França

Registrado e importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Synflorix_susp inj_GDS011_L0421



Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
05/04/2013	0257521/13-3	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/04/2013	0257521/13-3	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/04/2013	Dizeres legais – Farmacêutico Responsável	VP e VPS	SUS INJ CT 1 SER VD INC X 0,5 ML SUS INJ CT 10 FA VD INC X 0,5 ML
10/10/2013	0856002/13-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/10/2013	0856002/13-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/10/2013	Quais os males que este medicamento pode me causar? Reações Adversas	VP e VPS	SUS INJ CT 1 SER VD INC X 0,5 ML SUS INJ CT 10 FA VD INC X 0,5 ML
30/01/2014	0074642/14-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/10/2013	0869263/13-7	Alteração de Texto de Bula	28/01/2014	Interações Medicamentosas Reações Adversas O que devo saber antes de usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	SUS INJ CT 1 SER VD INC X 0,5 ML SUS INJ CT 10 FA VD INC X 0,5 ML
01/08/2014	0625996/14-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/08/2014	0625996/14-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/08/2014	Quais os males que este medicamento pode me causar? Reações Adversas	VP e VPS	SUS INJ CT 1 SER VD INC X 0,5 ML
10/02/2015	0129066/15-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/12/2012	1021921/12-8	1692 – PRODUTO BIOLÓGICO – Ampliação de Uso	12/01/2015	INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS;. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP e VPS	SUS INJ CT 1 SER VD INC X 0,5 ML
20/02/2015	0153839/15-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/02/2015	0153839/15-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/02/2015	Reações Adversas Dizeres Legais	VP e VPS	SUS INJ CT 1 SER VD INC X 0,5 ML
20/03/2015	Não se aplica	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/01/2015	0074153/15-1	10467 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão de Nome Comercial em Vacinas por Decisão Judicial	18/02/2015	VPS: Identificação do medicamento; Indicações; Características Farmacológicas; Interações Medicamentosas; Advertências e Precauções; Cuidados de armazenamento do medicamento; Posologia e Modo de Usar; Reações Adversas.	VP e VPS	SUS INJ CT 1 SER VD INC X 0,5 ML
			13/05/2013	0377952/13-1	1922 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	09/03/2015	VP:	VP e VPS	SUS INJ CT 1 SER VD INC X 0,5 ML

							Identificação do medicamento; Para que este medicamento é indicado?; Como este medicamento funciona?; Quando não devo usar este medicamento?; O que devo saber antes de usar este medicamento?; Como devo usar este medicamento?; Quais os males que esse medicamento pode me causar?		
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--