

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 À 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 injetáveis.

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, 23F e para o sorotipo 19A (proteção cruzada). Veja as seções Resultados de Eficácia, Características Farmacológicas e Advertências e Precauções para informações de proteção contra sorotipos específicos de pneumococos.

O uso de 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

1. Eficácia e efetividade 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® (2/3 do agrupamento) ou a vacina contra a hepatite, como controle (1/3 do agrupamento). Nas 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, da primeira vacinação, foi de 24 a 28 meses para a doença invasiva, pneumonia diagnosticada hospitalar e prescrições de antimicrobianos para pacientes ambulatoriais. 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 Otite 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.

1.1 DPI

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=10.200) | 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). No COMPAS, os sorotipos 5 (2 casos), 18C (4 casos) e 23F (1 caso) foram detectados no grupo controle, além dos sorotipos 6B e 14.

(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).

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 a seguir:

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 | Dois 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 (p.ex: doses primárias, reforço ou catch-up).

1.2 Pneumonia

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 na tabela a seguir:

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 no CID 10, utilizando códigos para pneumonia) foi de 26,7% (IC 95%: 4,9; 43,5) no esquema infantil 3 + 1 e 29,3% (IC 95%: 7,5; 46,3) no esquema 2+1. Para vacinação catch-up, a efetividade da vacina foi de 33,2% (IC 95%: 3,0; 53,4) no coorte de 7 - 11 meses e 22,4% (IC 95%: -8,7; 44,8) no coorte de 12 - 18 meses.

1.3 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 11-valente investigacional (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 relacionados com a vacina | 25,7% (-232,2; 83,4) |
| Sorotipos de pneumococos não vacinais/não relacionados com a vacina | 25,7% (-231,9; 83,4) |
| Hi (incluindo NTHi) | 15,0% (-83,8; 60,7) |
| Somente NTHi | 15,0% (-83,8;60,7) |

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, 4.907 crianças (coorte ATP) receberam ou a vacina 11-valente investigacional (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 de vacinação 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/sorotipos não-relacionados à vacina, 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.

1.4 Impacto sobre o portador nasofaríngeo

O efeito de **Synflorix**® sobre o estado do portador nasofaríngeo foi avaliado 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/não relacionado à vacina, 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 como proteção cruzada.

Em um estudo clínico avaliando portador nasofaríngeo em bebês soro-positivos (N = 83) e bebês soro-negativos nascidos de mãe soro-positivo (N = 101), infecção ou exposição ao HIV não pareceu alterar o efeito de **Synflorix**® em relação ao estado de portador de pneumococo quando comparado com o efeito em bebês soro-negativos nascidos de mãe soro-negativo (N = 100).

2. Eficácia na vigilância pós-comercialização

No Brasil, **Synflorix**® foi introduzido no Programa Nacional de Imunização (PNI) em março de 2010, usando o esquema 3+1 em crianças (2, 4, 6 meses de idade e uma dose de reforço aos 12 meses), com uma campanha de *catch-up* em crianças até 2 anos de idade. Com base em quase 3 anos de vigilância seguidos da introdução de **Synflorix**®, um estudo de caso-controle pareado relatou uma diminuição significativa na cultura ou PCR confirmou DPI devido a qualquer sorotipo da vacina, e DPI devido aos sorotipos individuais 6B, 14 e 19A.

Tabela 5: Resumo da eficácia de **Synflorix**® para DPI no Brasil

| Tipo de DPI ⁽¹⁾ | Eficácia ajustada ⁽²⁾ (IC 95%) |
|---|--|
| Qualquer sorotipo vacinal de DPI ⁽³⁾ | 83,8% (65,9; 92,3) |
| - Pneumonia invasiva ou bacteriemia - Meningite | 81,3% (46,9; 93,4) 87,7% (61,4; 96,1) |
| DPI devido aos sorotipos individuais ⁽⁴⁾ | |
| - 6B | 82,8% (23,8; 96,1) |
| - 14 | 87,7% (60,8; 96,1) |
| -19A | 82,2% (10,7; 96,4) |

⁽¹⁾ Cultura ou PCR confirmou DPI

⁽²⁾ A eficácia ajustada representa a porcentagem de redução de DPI no grupo vacinado com **Synflorix**® em comparação ao grupo não vacinado, controlando para fatores de confusão.

⁽³⁾ Casos de cultura ou PCR confirmados para os sorotipos 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F contribuíram para a análise.

⁽⁴⁾ Sorotipos individuais para os quais foram alcançadas estatísticas significantes.

Na Finlândia, **Synflorix**® foi introduzido no PNI em setembro de 2010, com o esquema 2+1 em crianças (3, 5 meses de idade e uma dose de reforço aos 12 meses) sem campanha de *catch-up*. Antes e depois a comparação PNI sugere uma redução significativa na incidência de qualquer cultura que confirmou DPI, qualquer sorotipo da vacina DPI e DPI devido ao sorotipo 19A.

Tabela 6: Preços de DPI e as reduções das taxas correspondentes na Finlândia⁽¹⁾

| DPI | Incidência por 100.000 pessoas/ano | | Redução da taxa relativa ⁽²⁾ (IC 95%) |
|--|------------------------------------|---------------|---|
| | Antes do PNI | Depois do PNI | |
| Qualquer cultura confirmada | 62.9 | 12.9 | 80% (72;85) |
| Qualquer sorotipo de vacina ⁽³⁾ | 49.1 | 4.2 | 92% (86;95) |
| Sorotipo 19A | 5.5 | 2.1 | 62% (20;85) |

⁽¹⁾ Crianças ≤ 5 anos de idade durante os três primeiros anos após a introdução PNI

⁽²⁾ A redução da taxa relativa indica quanto a incidência de DPI foi reduzida no coorte de **Synflorix**®, versus coortes não vacinados.

⁽³⁾ Casos confirmados de cultura dos sorotipos 1, 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F contribuíram para a análise.

No Quebec, Canadá, **Synflorix®** foi introduzido no programa de imunização infantil (2 doses primárias em bebês com menos de 6 meses de idade e uma dose de reforço aos 12 meses) após 4,5 anos de uso da vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) (VPC). Com base em 1,5 anos de vigilância, seguido da introdução de **Synflorix®**, com cobertura acima de 90% no grupo de idade com a vacina elegível, uma diminuição na incidência do sorotipo da vacina DPI (em grande parte devido à mudanças do sorotipo 7F) foi observada com nenhum aumento concomitante na incidência do sorotipo DPI não-vacina, levando a uma diminuição global na incidência de DPI no grupo etário alvo em comparação com a incidência registrada no período anterior.

3. Dados adicionais de imunogenicidade

3.1 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 1).

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 7: 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, 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 **Synflorix**® induz resposta imune aos sorotipos 6A e 19A (proteção cruzada) com aumentos de GMCs (5,5 e 6,1 na concentração média, respectivamente) e GMT de OPA (6,7 e 6,1, na concentração média, respectivamente) observados um mês após a dose de reforço em comparação à 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 **Synflorix**® 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 **Synflorix**®).

3.2 Imunogenicidade em bebês de 6 semanas a 6 meses de idade

Esquema primário de três doses

Em ensaios clínicos, avaliou-se a imunogenicidade de **Synflorix**® após a série de vacinação primária de três doses (N=3.089), de acordo com diferentes esquemas vacinais (incluindo 6-10-14 semanas, 2-3-4, 3-4-5 meses ou 2-4-6 meses de idade) e após a quarta dose (de reforço) dada pelo menos 6 meses após a última dose primária e a partir de 9 meses de idade em diante. 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.

Memória imunológica

Um único desafio com o polissacarídeo aos 12 meses de idade induziu uma resposta imune anamnésica contra os sorotipos vacinais e uma reação cruzada contra o sorotipo 19A, o que é considerado indicativo de indução de memória imunológica em decorrência da série primária de vacinação com **Synflorix**®.

No acompanhamento do estudo que avaliava os esquemas de vacinação primária de 2 doses e 3 doses, a persistência de anticorpos em 36-46 meses de idade foi demonstrada em indivíduos vacinados com 2 doses. Após um desafio de dose única de **Synflorix**® administrada durante o quarto ano de vida, o aumento no número de anticorpo por ELISA GMC e GMT por OPA, pré para pós-vacinação, em 2 doses e 3 doses em indivíduos vacinados foi semelhante e indicativo de uma resposta imunológica anamnésica para todos os sorotipos da vacina e a sorotipos de 6A e 19A (proteção cruzada). Respostas imunológicas anamnésicas a proteína D também foram apresentadas com os dois esquemas.

3.3 Imunogenicidade em bebês e crianças não vacinadas ≥ 7 meses de idade (*catch-up*)

As respostas imunológicas induzidas por **Synflorix**® de crianças mais velhas não vacinadas previamente foram avaliadas em três estudos clínicos.

O primeiro estudo clínico avaliou as respostas imunes para os sorotipos da vacina e do sorotipo 19A (proteção cruzada) em crianças com idade entre 7-11 meses, 12-23 meses e 2 à 5 anos:

- 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 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, as respostas imunológicas geradas depois de 2 doses foram comparáveis às respostas geradas depois de 3 doses em bebês, com exceção dos sorotipos 18C e 19F, assim como o sorotipo 19A (proteção cruzada), para os quais as respostas foram maiores nas crianças de 12 a 23 meses.
- Em crianças de 2 a 5 anos de idade que receberam 1 dose, as GMCs de anticorpos por ELISA para 6 sorotipos da vacina, assim como o sorotipo 19A (proteção cruzada), foram similares às atingidas depois de esquema de vacinação de três doses em bebês, embora se revelassem inferiores para 4 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.

No segundo estudo clínico, uma única dose administrada durante o segundo ano de vida após 2 doses de *catch-up* entre 12-20 meses de idade provocou um aumento acentuado do GMC de anticorpos e GMTs por OPA, indicativo de uma memória imunológica

No terceiro estudo clínico, 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 e o sorotipo 19A (proteção cruzada). Uma resposta imunológica similar pode ser observada para a proteína D.

3.4 Imunogenicidade em 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 15-18 meses de idade.

Independentemente da maturidade, um mês após a vacinação primária, para cada sorotipo da vacina, pelo menos 92,7% dos indivíduos atingiram concentrações de anticorpos ELISA $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ e pelo menos 81,7% atingiram títulos OPA ≥ 8 , 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 e sorotipo 19A (proteção cruzada)

nos bebês muito prematuros e para o sorotipo 9V em bebês prematuros e o GMT de OPA foi mais baixo para o sorotipo 5 nos bebês muito prematuros.

Aumentos de GMCs de anticorpos ELISA e GMTs de OPA foram observados para cada sorotipo de vacina e para o sorotipo 19A (proteção cruzada) 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 bebês muito prematuros verificou-se GMT de OPA menor para o sorotipo 5. De modo geral, para cada sorotipo de vacina, pelo menos 97,6% dos indivíduos atingiram concentrações de anticorpos ELISA $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ e, pelo menos 91,9% atingiram títulos OPA ≥ 8 .

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.

3.5 Imunogenicidade em populações especiais

Bebês soro-positivos (HIV +/+) e bebês soro-negativos nascidos de mãe soro-positiva (HIV +/-)

Em um estudo clínico realizado na África do Sul, a imunogenicidade de **Synflorix**® administrada com um esquema de vacinação primária de 3 doses (com 6, 10 e 14 semanas de idade), seguida de uma dose de reforço (entre 9 e 10 meses de idade) foi avaliada em 70 bebês soro-positivos (HIV +/+) (doença assintomática ou leve), 91 bebês soro-negativos nascidos de mãe soro-positiva (HIV +/-) e 93 bebês soro-negativos nascidos de mãe soro-negativa (HIV -/-).

Para a maioria dos sorotipos da vacina, comparações entre os grupos não sugeriram qualquer diferença nas respostas imunes pós-primárias entre grupos HIV +/+ e HIV +/- ou grupos HIV +/- e HIV -/-. com exceção da tendência para uma porcentagem menor de indivíduos que atingem títulos OPA ≥ 8 e GMTs de OPA menor para o grupo HIV +/+. A relevância clínica desta resposta pós-primária de OPA menor não é conhecida. Para o sorotipo 19A (proteção cruzada), os resultados não sugeriram qualquer diferença na GMCs de anticorpos ELISA e GMTs de OPA entre os grupos.

A dose de reforço de **Synflorix** em bebês HIV +/+ e HIV +/- induziu aumentos robustos de GMCs de anticorpos ELISA e GMTs de OPA entre cada sorotipo da vacina e o sorotipo 19A indicativo de imunização primária. Para a maioria dos sorotipos da vacina e o sorotipo 19A, comparações entre os grupos não sugeriram qualquer diferença na dose pós-reforço em GMCs de anticorpos ELISA e GMTs de OPA entre grupos HIV +/+ e HIV -/- ou grupos HIV +/- e HIV -/-.

Os resultados para a proteína D sugeriram respostas imunes pós-primária e pós-reforço comparáveis entre os grupos.

Crianças com doença falciforme

Um estudo clínico realizado em Burkina Faso avaliou a imunogenicidade de **Synflorix**® administrada em 146 crianças com doença falciforme (48 crianças <6 meses de idade receberam a vacinação primária com 8, 12 e 16 semanas de idade, seguida de uma dose de reforço entre 9 e 10 meses de idade, 50 crianças com idade entre 7 e 11 meses e 48 com idade entre 12 e 23 meses iniciaram a vacinação *catch-up* de acordo com a idade) em comparação com 143 crianças da mesma idade sem doença falciforme. A resposta imune de **Synflorix**® para cada sorotipo da vacina e para o sorotipo 19A, bem como para a proteína D, parecem não ser influenciada pela doença falciforme.

Crianças com disfunção esplênica

A imunogenicidade e a segurança de **Synflorix**® foram avaliadas em um número limitado de indivíduos com asplenia congênita ou adquirida, disfunção esplênica ou deficiência de complemento: 6 indivíduos entre 2 e 5 anos de idade e 40 indivíduos entre 6 a 17 anos de idade (**Synflorix**® é indicado até 5 anos de idade). **Synflorix**® demonstrou ser imunogênico e não foram observadas novas preocupações de segurança neste estudo.

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®**.

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 aqueles com histórico prévio de imaturidade respiratória. Como o benefício da vacinação é alto nesse grupo de bebês, ela não deve ser suspensa nem adiada.

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.

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.

Dados de segurança e imunogenicidade estão disponíveis para bebês infectados por HIV, crianças com doença falciforme e crianças com disfunção esplênica (ver item "Reações Adversas" e "Resultados de Eficácia"). Não estão disponíveis dados de segurança e imunogenicidade de **Synflorix®** para indivíduos de outros grupos de imunocomprometidos específicos e a vacinação deve ser considerada de maneira individual.

Para crianças com risco elevado de doença pneumocócica (como aquelas com doença falciforme, asplenia, infecção por HIV, doenças crônicas ou aquelas que possuem outras condições imunocomprometedoras) a série de vacinação de **Synflorix®** deve ser administrada de acordo com a idade (ver item "Posologia e Modo de Usar"). O uso da vacina pneumocócica conjugada não substitui o uso da vacina polissacarídica pneumocócica 23-valente, que devem ser administradas de acordo com as recomendações locais nessas crianças. 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.

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.

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-pertussis acelular (DTPa), vacina hepatite B (HBV), vacina inativada poliomielite (IPV), vacina *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacina difteria-tétano-pertussis 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 pertussis 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 48 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.

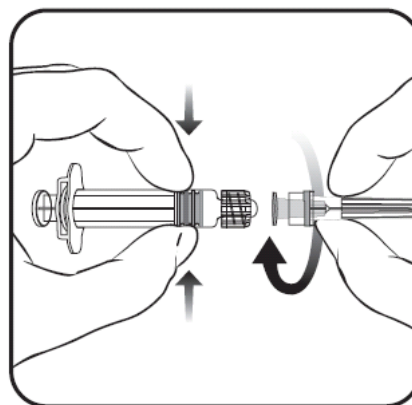
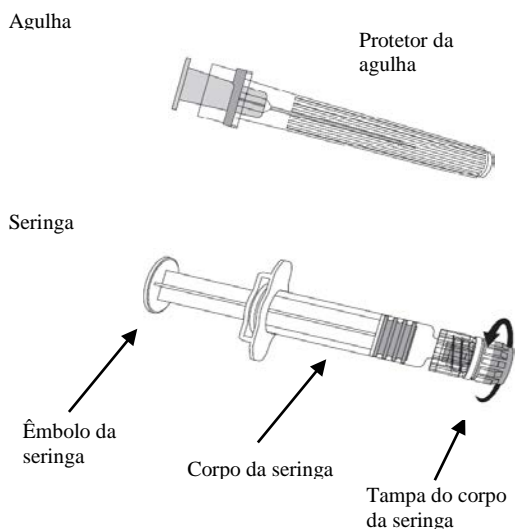
Previamente à administração do medicamento deve-se inspecionar o conteúdo da seringa visualmente, tanto antes como depois de agitar o recipiente, para detecção de quaisquer partículas ou de aparência física anormal. Caso se observe um desses eventos, a vacina deve ser descartada.

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

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

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, e com intervalo de pelo menos um mês entre as doses. A primeira dose pode ser administrada logo às 6 semanas de idade. É recomendada uma dose de reforço (quarta dose) pelo menos seis meses após da última dose da primovacinação e que pode ser administrada a partir dos 9 meses de idade (preferencialmente entre os 12 e 15 meses de idade) (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.

População pediátrica

A segurança e eficácia de **Synflorix®** em crianças saudáveis acima de 5 anos de idade não foram estabelecidas.

Populações especiais

Em indivíduos que têm condições subjacentes que predisponham para doença pneumocócica invasiva (como infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), doença falciforme ou disfunção esplênica), **Synflorix®** pode ser administrado de acordo com os esquemas acima mencionados (ver os itens "Advertências e Precauções" e "Resultados de Eficácia").

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dados de ensaios clínicos

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 pertussis 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 observadas 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:

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 $<1/10.000$

| Classe de órgãos de sistema | Frequencia | Reações Adversas |
|---|-------------|--|
| Ensaios Clínicos | | |
| Distúrbios do sistema imune | Rara | Reações alérgicas (tais como dermatite alérgica, dermatite atópica e eczema) |
| | Muito rara | Angiodema |
| Distúrbios de metabolismo e nutrição | Muito comum | Perda de apetite |
| Distúrbios psiquiátricos | Muito comum | Irritabilidade |
| | Incomum | Choro anormal |
| Distúrbios do sistema nervoso | Muito comum | Sonolência |
| | Rara | Convulsões febris e não febris |
| Distúrbios vasculares | Muito rara | Doença de Kawasaki |
| Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinos | Incomum | Apneia em bebês muito prematuros (≤ 28 semanas de gestação) |
| Distúrbios gastrointestinais | Incomum | Diarreia, vômito |
| Distúrbios cutâneos e subcutâneos | Incomum | Rash |
| | Rara | Úrticaria |
| Distúrbios gerais e condições do local de administração | Muito comum | Dor, rubor, edema no local da injeção e febre retal $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (idade < 2 anos) |
| | Comum | Reações no local como endurecimento no local da injeção, febre retal $> 39^{\circ}\text{C}$ (idade < 2 anos) |
| | Incomum | Reações no local como hematoma no local da injeção, hemorragia, nódulo no local da injeção |
| As seguintes reações adversas foram adicionalmente relatadas após a vacinação de reforço de séries primárias ou vacinação catch-up: | | |
| Distúrbios do sistema nervoso | Incomum | Dor de cabeça (de 2 a 5 anos de idade) |
| Distúrbios gastrointestinais | Incomum | Náusea (de 2 a 5 anos de idade) |
| Distúrbios gerais e condições do local de administração | Comum | Febre retal ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) (de 2 a 5 anos de idade) |
| | Incomum | Reações no local de injeção como prurido, febre retal $>$ |

| | | |
|----------------------------------|------------|--|
| | | 40°C (< 2 anos de idade), febre retal > 39°C (de 2 a 5 anos de idade), inchaço difuso no membro que recebeu a injeção às vezes envolvendo a articulação adjacente. |
| Dados pós-comercialização | | |
| Distúrbios do sistema imune | Muito rara | Anafilaxia |
| Distúrbios do sistema nervoso | Rara | Episódios hipotônicos-hiporresponsivos |

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.

Populações especiais

A segurança de **Synflorix®** foi avaliada em 83 bebês soro-positivos (HIV+/+), 101 bebês soro-negativos nascidos de mãe soro-positivo (HIV+/-) e 50 bebês com doença falciforme, recebendo vacinação primária. Destes, 76, 96 e 49 bebês, respectivamente, receberam uma dose de reforço. A segurança de **Synflorix®** também foi avaliada em 50 bebês com doença falciforme vacinados entre 7-11 meses de idade, todos eles recebendo a vacinação de reforço, e em 50 bebês com doença falciforme vacinados entre 12-23 meses de idade. Os resultados sugerem reatogenicidade e perfil de segurança comparável entre **Synflorix®** e esses grupos de alto risco e crianças saudáveis.

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 Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed> 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 Nº 18875

Fabricado por:

GlaxoSmithKline Biologicals – 637 Rue des Aulnois, 59230 – Saint Amand Les Eaux - França

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

L1343_Synflorix_susp inj_GDS017

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 16/12/2019.



I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Synflorix®
vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)

APRESENTAÇÃO

Suspensão injetável para administração intramuscular.

Apresentada em embalagens que contêm:

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 ≅ 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 ≅ 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 ≅ 1,0 mcg PD

Conjugado de *Streptococcus pneumoniae* **tipo 6B** e proteína D de *Haemophilus influenzae* (proporção média PD/PS: 0,8).....1 mcg PS6B ≅ 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 ≅ 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 ≅ 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 ≅ 1,4 mcg PD

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

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

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

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

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

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Synflorix® é indicada para imunização ativa (ou seja, estimula o sistema de defesa do organismo a produzir anticorpos) de bebês e crianças de 6 semanas a 5 anos de idade contra doença causadas por *Streptococcus pneumoniae* de sorotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F (incluindo sepse, meningite, pneumonia, bacteremia e otite média) e para sorotipo 19A (proteção cruzada).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Synflorix® age estimulando o organismo a produzir seus próprios anticorpos, o que protege seu filho contra doenças pneumocócicas invasivas, pneumonia e otite média aguda causadas por *Streptococcus pneumoniae* de sorotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F e para sorotipo 19A (proteção cruzada).

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Synflorix® não deve ser administrada a crianças que ao recebê-la anteriormente apresentaram hipersensibilidade (alergia) à vacina ou a qualquer um dos componentes de sua fórmula.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você deve informar seu médico:

- Se seu filho estiver com febre alta. Nesse caso, pode ser necessário adiar a vacinação até que a criança se recupere. Uma infecção de menor gravidade, como um resfriado, não deve ser problema, mas também nesse caso você deve consultar o médico antes da vacinação.
- Se seu filho teve um problema de sangramento e desenvolve hematomas (manchas roxas) com facilidade.
- Se seu filho tem dificuldade para respirar. Pode ocorrer dificuldade de respirar nos três primeiros dias após a vacinação de crianças que nasceram muito prematuras (ou seja, com 28 semanas de gestação ou menos). Para este grupo de criança deve ser considerada a necessidade de monitorização respiratória durante 48-72 horas após a vacinação.

Assim como ocorre com todas as vacinas, a **Synflorix®** pode não proteger totalmente todas as crianças que a recebem.

Crianças com os mecanismos de defesa do corpo (o chamado sistema imunológico) enfraquecidos – devido por exemplo ao tratamento com imunossupressores (medicamentos que reduzem a capacidade do sistema imunológico de combater infecções), a uma anomalia genética, à infecção por HIV ou a outras causas – podem não obter todo o benefício de **Synflorix®**.

Synflorix® não deve, sob nenhuma circunstância, ser administrada por via intravascular (nos vasos de sangue) ou intradérmica (na pele). Não há nenhum dado disponível sobre a administração subcutânea (na camada embaixo da pele) de **Synflorix®**.

Pode ocorrer desmaio depois ou até mesmo antes da aplicação de qualquer injeção, portanto o médico ou o enfermeiro deve ser informado caso a criança já tenha desmaiado previamente ao tomar alguma injeção.

Sobre a administração preventiva de antipiréticos (medicamentos utilizados para febre), ver o item Interações Medicamentosas.

Gravidez e lactação

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

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

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

Interações medicamentosas

Informe ao médico se seu filho estiver tomando ou tomou recentemente qualquer outro medicamento, com ou sem receita médica, bem como se ele recebeu recentemente alguma outra vacina.

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

Synflorix® pode não proporcionar toda a proteção a seu filho se ele estiver tomando medicamentos imunossupressores, ou seja, medicamentos que reduzem a capacidade do sistema imunológico de combater infecções.

A administração preventiva de antipiréticos (medicamentos utilizados para febre) antes ou imediatamente após o uso de vacinas pode reduzir a incidência e a intensidade de reações febris pós-vacinação. Entretanto, há dados que sugerem que o uso preventivo de paracetamol pode reduzir a resposta imune a vacinas pneumocócicas – ou seja, reduzir a proteção obtida com essas vacinas. A relevância clínica dessa observação continua desconhecida.

Informe seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento de seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Cuidados de armazenamento

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

Não congele.

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

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 um sinal de deterioração.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Modo de uso

A vacina deve ser administrada por injeção intramuscular (no músculo). Os locais de preferência são a coxa em bebês ou o músculo do braço em crianças.

A vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) deve ser administrada o mais rápido possível após a retirada da refrigeração.

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, 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 (quarta dose) pelo menos seis meses depois da última dose primária (preferencialmente entre os 12 e 15 meses de idade).

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 consistem 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.

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. Uma dose de reforço é recomendada 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.

População pediátrica

A segurança e eficácia da vacina **Synflorix®** em crianças saudáveis acima de 5 anos de idade não foram estabelecidas.

Populações especiais

Em indivíduos em condições subjacentes que predisponham para doença pneumocócica invasiva (como infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou doença falciforme ou disfunção esplênica), **Synflorix®** pode ser administrado de acordo com os esquemas acima mencionados, exceto que o esquema de 3 doses deve ser dado como vacinação primária em bebês entre 6 semanas a 6 meses de idade iniciando a vacinação.

Certifique-se de que seu filho complete todo o ciclo de vacinação.

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

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

É importante que você siga as instruções do médico quanto às visitas de retorno. Se esquecer de retornar para vacinação na data marcada, consulte seu médico.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Como todas as vacinas, **Synflorix®** pode causar efeitos indesejáveis, embora nem todas as crianças apresentem esses efeitos.

As seguintes reações indesejáveis foram observadas de acordo com as frequências descritas abaixo:

Muito comuns – ocorrem em 10% dos pacientes que utilizarem este medicamento
 Comuns - ocorrem em 1% a 10% dos pacientes que utilizarem este medicamento
 Incomuns - ocorrem em 0,1% a 1% dos pacientes que utilizarem este medicamento
 Raras - ocorrem em 0,01% a 0,1% dos pacientes que utilizarem este medicamento
 Muito raras – ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizarem este medicamento

| Classe de órgãos de sistema | Frequencia | Reações Adversas |
|---|-------------------|--|
| Ensaio Clínico | | |
| Distúrbios do sistema imune | Rara | Reações alérgicas (tais como dermatite alérgica, dermatite atópica e eczema) |
| | Muito rara | Angiodema |
| Distúrbios de metabolismo e nutrição | Muito comum | Perda de apetite |
| Distúrbios psiquiátricos | Muito comum | Irritabilidade |
| | Incomum | Choro anormal |
| Distúrbios do sistema nervoso | Muito comum | Sonolência |
| | Rara | Convulsões (incluindo convulsões febris) |
| Distúrbios vasculares | Muito rara | Doença de Kawasaki (os principais sinais da doença são, por exemplo, febre por mais de cinco dias associada a uma erupção no tronco, por vezes, seguida por uma descamação da pele das mãos e dos dedos, gânglios inchados no pescoço, olhos vermelhos, lábios, língua e garganta) |
| Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinos | Incomum | Apneia em bebês muito prematuros (≤ 28 semanas de gestação) |
| Distúrbios gastrointestinais | Incomum | Diarreia, vômito |
| Distúrbios cutâneos e subcutâneos | Incomum | Rash (erupção na pele) |
| | Rara | Urticária |
| Distúrbios gerais e condições do local de administração | Muito comum | Dor, rubor, edema no local da injeção e febre retal $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (idade < 2 anos) |
| | Comum | Reações no local como rigidez no local da injeção, febre retal $> 39^{\circ}\text{C}$ (idade < 2 anos) |
| | Incomum | Reações no local como hematoma no local da injeção (manchas roxa), hemorragia (sangramento), nódulo no local da injeção (pequeno caroço) |
| As seguintes reações adversas foram adicionalmente relatadas após a vacinação de reforço de séries primárias ou vacinação catch-up: | | |
| Distúrbios do sistema nervoso | Incomum | Dor de cabeça (de 2 a 5 anos de idade) |
| Distúrbios gastrointestinais | Incomum | Náusea (de 2 a 5 anos de idade) |
| Distúrbios gerais e condições do local de administração | Comum | Febre retal ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) (de 2 a 5 anos de idade) |
| | Incomum | 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. |
| Dados pós-comercialização | | |
| Distúrbios do sistema imune | Muito rara | Anafilaxia |
| Distúrbios do sistema nervoso | Rara | Episódios hipotônicos-hiporresponsivos |

Após a vacinação de reforço, crianças acima de 12 meses de idade são mais propensas a reações locais comparada 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.

Populações especiais

A segurança de **Synflorix®** foi avaliada em 83 bebês soro-positivos (HIV+/+), 101 bebês soro-negativos nascidos de mãe soro-positivo (HIV+/-) e 50 bebês com doença falciforme, recebendo vacinação primária. Destes, 76, 96 e 49 bebês, respectivamente, receberam uma dose de reforço. A segurança de **Synflorix®** também foi avaliada em 50 bebês com doença falciforme vacinados entre 7-11 meses de idade, todos eles recebendo a vacinação de reforço, e em 50 bebês com doença falciforme vacinados entre 12-23 meses de idade. Os resultados sugerem reatogenicidade e perfil de segurança comparável entre **Synflorix®** e esses grupos de alto risco e crianças saudáveis.

Se algum desses efeitos colaterais se tornar grave, ou se você notar algum efeito indesejável não listado nesta bula, informe seu médico.

Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente podem ocorrer reações adversas imprevisíveis ou desconhecidas. Neste caso, informe seu médico ou cirurgião-dentista.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Os dados disponíveis sobre a superdosagem de **Synflorix®** são insuficientes.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0273

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira - CRF-RJ Nº 18875

Fabricado por:

GlaxoSmithKline Biologicals – 637 Rue des Aulnois, 59230 – Saint Amand Les Eaux – França

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

L1343_Synflorix_susp inj_GDS017

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 16/12/2019.

