

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Synflorix suspensão injectável em seringa pré-cheia
Vacina pneumocócica polissacárida conjugada (adsorvida)

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contém:

| | |
|--|---------------------------------|
| Polissacárido do serotipo 1 do pneumococos ^{1,2} | 1 micrograma |
| Polissacárido do serotipo 4 do pneumococos ^{1,2} | 3 microgramas |
| Polissacárido do serotipo 5 do pneumococos ^{1,2} | 1 micrograma |
| Polissacárido do serotipo 6B do pneumococos ^{1,2} | 1 micrograma |
| Polissacárido do serotipo 7F do pneumococos ^{1,2} | 1 micrograma |
| Polissacárido do serotipo 9V do pneumococos ^{1,2} | 1 micrograma |
| Polissacárido do serotipo 14 do pneumococos ^{1,2} | 1 micrograma |
| Polissacárido do serotipo 18C do pneumococos ^{1,3} | 3 microgramas |
| Polissacárido do serotipo 19F do pneumococos ^{1,4} | 3 microgramas |
| Polissacárido do serotipo 23F do pneumococos ^{1,2} | 1 micrograma |
| ¹ adsorvido em fosfato de alumínio | 0,5 miligramas Al ³⁺ |
| ² conjugado com a proteína D (derivada do <i>Haemophilus influenzae</i> não tipável), proteína transportadora | 9-16 microgramas |
| ³ conjugado com o toxóide do tétano, proteína transportadora | 5-10 microgramas |
| ⁴ conjugado com o toxóide da difteria, proteína transportadora | 3-6 microgramas |

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injectável (injecção).
A vacina é uma suspensão branca turva.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Imunização activa contra a doença pneumocócica invasiva e a otite média aguda causada pelo *Streptococcus pneumoniae* em lactentes e crianças a partir das 6 semanas até aos 2 anos de idade. Ver secções 4.4 e 5.1 para informação sobre a protecção contra os serotipos do pneumococos específicos.

A administração de Synflorix deve ser determinada com base nas recomendações oficiais tendo em consideração o impacto da doença invasiva nas diferentes faixas etárias bem como na variabilidade epidemiológica dos serotipos nas diferentes áreas geográficas.

4.2 Posologia e modo de administração

Modo de administração

A vacina deve ser administrada por injecção por via intramuscular. Os locais preferenciais são a região antero-lateral da coxa nos lactentes ou o músculo deltóide do braço superior nas crianças mais novas.

Posologia

Os esquemas de imunização de Synflorix devem ser baseados nas recomendações oficiais.

Lactentes das 6 semanas aos 6 meses de idade

O esquema de vacinação primária consiste em três doses de 0,5 ml com um intervalo de pelo menos 1 mês entre as doses. (ver secções 4.4 e 5.1)

É recomendada uma dose de reforço pelo menos 6 meses após a última dose da primo-imunização e preferencialmente entre os 12 e 15 meses de idade. (ver secção 4.4)

Lactentes mais velhos e crianças não vacinados anteriormente

- lactentes com idade entre os 7-11 meses: O esquema de vacinação consiste em duas doses de 0,5 ml com um intervalo de pelo menos 1 mês entre as doses. É recomendada uma terceira dose no segundo ano de vida com um intervalo de pelo menos 2 meses entre as doses.
- crianças com idade entre os 12-23 meses: O esquema de vacinação consiste em duas doses de 0,5 ml com um intervalo de pelo menos 2 meses entre as doses. Não foi estabelecida a necessidade de uma dose de reforço após este esquema de imunização. (ver secção 4.4)

Recomenda-se que os indivíduos que receberam a primeira dose de Synflorix completem todo o esquema de vacinação com Synflorix.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade às substâncias activas ou a qualquer um dos excipientes ou a qualquer uma das proteínas transportara.

Tal como com outras vacinas, a administração de Synflorix deve ser adiada nos indivíduos que apresentem doença febril aguda grave. Contudo, a presença de uma infecção ligeira, como uma constipação, não deve causar o adiamento da vacinação.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Tal como com todas as vacinas injectáveis, deverá dispor-se sempre de pronta supervisão e tratamento médicos adequados, em caso de ocorrência de uma reacção anafiláctica rara após a administração da vacina.

O potencial risco de apneia e a necessidade de monitorização respiratória durante 48-72 horas devem ser considerados quando se administra a primo-imunização em lactentes muito prematuros (nascidos \leq 28 semanas de gestação) e particularmente nos que apresentam história prévia de imaturidade respiratória. Como o benefício da vacinação é elevado neste grupo de lactentes, a vacinação não deve ser suspensa ou adiada.

Synflorix não deve, em circunstância alguma, ser administrado por via intravascular ou intradérmica. Não existe informação disponível sobre a administração de Synflorix por via subcutânea.

Tal como com outras vacinas administradas por via intramuscular, Synflorix deve ser administrado com precaução a indivíduos com trombocitopenia ou qualquer perturbação da coagulação, dada a possibilidade de ocorrência de hemorragia nestes indivíduos, após administração por via intramuscular.

As recomendações oficiais sobre a imunização contra a difteria, tétano e *Haemophilus influenzae* tipo b devem ser também seguidas.

Existe evidência insuficiente que Synflorix confere protecção contra serotipos do pneumococos não incluídos na vacina ou contra o *Haemophilus influenzae* não tipável. Synflorix não confere protecção contra outros microorganismos.

Tal como com qualquer vacina, Synflorix pode não proteger todos os indivíduos vacinados contra a doença pneumocócica invasiva ou otite média causadas pelos serotipos da vacina. A protecção contra a otite média causada por serotipos do pneumococos da vacina é esperada ser substancialmente inferior à protecção contra a doença pneumocócica invasiva. Adicionalmente, como a otite média é causada por muitos microorganismos para além dos serotipos de *Streptococcus pneumoniae* presentes na vacina, é de esperar que a protecção global contra a otite média aguda seja limitada. (ver secção 5.1)

Em ensaios clínicos, Synflorix conferiu uma resposta imunitária a todos os 10 serotipos incluídos na vacina, mas a magnitude de resposta variou entre os serotipos. A resposta imunitária funcional aos serotipos 1 e 5 foi inferior em magnitude à resposta contra todos os outros serotipos da vacina. Desconhece-se se esta resposta imunitária funcional inferior contra os serotipos 1 e 5 irá resultar numa eficácia protectora inferior contra a doença invasiva ou otite média causadas por estes serotipos (ver secção 5.1).

Synflorix está indicado para administração em crianças a partir das 6 semanas até aos 2 anos de idade. As crianças devem receber o esquema de doses de Synflorix adequado às suas idades na altura que iniciam a série de vacinação (ver secção 4.2). Não está ainda disponível informação de segurança e imunogenicidade em crianças acima dos 2 anos de idade.

A resposta imunitária conferida após a administração de duas doses de Synflorix em crianças dos 12-23 meses de idade é comparável à resposta conferida após a administração de três doses em lactentes (ver secção 5.1). A resposta imunitária à dose de reforço após a administração de duas doses em crianças dos 12-23 meses de idade não foi avaliada, mas pode ser necessária a dose de reforço para assegurar uma protecção individual óptima.

Contudo, um esquema de 2 doses em crianças dos 12-23 meses de idade com um risco elevado para a doença pneumocócica (tais como, crianças com drepanocitose, asplenia, infecção por VIH, doenças crónicas ou que estejam imunocomprometidas) pode não ser suficiente para conferir uma protecção óptima. Nestas crianças, deve ser administrada ≥ 2 anos de idade uma vacina pneumocócica polissacárida 23-valente, quando recomendado. O intervalo entre a vacina pneumocócica conjugada (Synflorix) e a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente não deve ser inferior a 8 semanas. Não existe informação disponível que indique se a administração da vacina pneumocócica polissacárida em crianças primo-imunizadas com Synflorix possa originar uma resposta diminuída a doses adicionais de pneumococos polissacáridos ou vacina pneumocócica conjugada.

Não está disponível informação de segurança e de imunogenicidade em crianças com risco aumentado para infecções por pneumococos (drepanocitose, disfunção esplénica congénita ou adquirida, infecção por VIH, doença maligna, síndrome nefrótico).

As crianças com resposta imunitária diminuída, quer devido à utilização de terapêutica imunossupressora, anomalia genética, infecção por VIH ou por outra causa, podem ter uma resposta de anticorpos reduzida à vacinação.

A administração profiláctica de antipiréticos antes ou imediatamente após a administração da vacina pode diminuir a incidência e a intensidade das reacções febris após a vacinação. Contudo, dados sugerem que a utilização do paracetamol pode diminuir a resposta imunitária a Synflorix. A relevância clínica desta observação, bem como o impacto de outros antipiréticos para além do paracetamol na resposta imunitária ao Synflorix permanece desconhecida

A utilização de medicamentos antipiréticos profiláticos é recomendada:

- em todas as crianças que irão receber Synflorix simultaneamente com vacinas contendo a tosse convulsa de célula completa, devido à taxa superior de reacções febris (ver secção 4.8).

- em crianças com crises convulsivas ou com antecedentes de convulsões febris.
- O tratamento antipirético deve ser iniciado de acordo com as recomendações de tratamento locais.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Utilização com outras vacinas

Synflorix pode ser administrado concomitantemente com qualquer uma das seguintes vacinas monovalentes ou combinadas [incluindo DTPa-HBV-IPV/Hib e DTPw-HBV/Hib]: vacina contra a difteria-tétano-tosse convulsa acelular (DTPa), vacina contra a hepatite B (HBV), vacina contra a poliomielite inactivada (IPV), vacina contra o *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacina contra a difteria-tétano-tosse convulsa de célula completa (DTPw), vacina contra o sarampo-papeira-rubéola (MMR), vacina contra a varicela (V), vacina meningocócica do serogrupo C conjugada (conjugados CRM₁₉₇ e TT), vacina contra a poliomielite oral (OPV) e vacina contra o rotavírus oral. As diferentes vacinas injectáveis devem ser sempre administradas em locais de injeção diferentes.

Os ensaios clínicos demonstraram que a resposta imunitária e o perfil de segurança das vacinas administradas concomitantemente não foram afectados, com a excepção da resposta ao vírus da poliomielite tipo 2, para o qual foram observados resultados inconsistentes nos diferentes estudos (a seroproteção variou de 78% a 100%). A relevância clínica desta observação não é conhecida. Não foi observada interferência negativa com as vacinas meningocócica do serogrupo C conjugada independentemente da proteína transportadora (conjugados CRM₁₉₇ e TT). Foi observado aumento da resposta de anticorpos aos antígenos do conjugado Hib-TT, da difteria e do tétano.

Utilização com medicamentos imunossupressores sistémicos

Tal como com outras vacinas, pode ser esperado que os doentes sob tratamento imunossupressor possam não obter uma resposta adequada.

Utilização com a administração profilática de antipiréticos

Ver secção 4.4.

4.6 Gravidez e aleitamento

Synflorix não se destina a ser administrado em adultos. Não existe informação disponível no ser humano sobre o uso durante a gravidez ou aleitamento nem estudos de reprodução em animais.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os ensaios clínicos envolveram a administração de 12879 doses de Synflorix a 4595 crianças saudáveis como vacinação primária. Foram ainda administradas a 3870 crianças uma dose de reforço de Synflorix no segundo ano de vida. Em todos os ensaios clínicos, Synflorix foi administrado concomitantemente com as vacinas recomendadas na infância.

As reacções adversas mais frequentemente observadas após a vacinação primária foram rubor no local da injeção e irritabilidade, que ocorreram após 38,3% e 52,3% de todas as doses, respectivamente. A maioria destas reacções foi de gravidade ligeira a moderada e de curta duração.

Não foi observado um aumento na incidência e gravidade das reacções adversas com as doses subsequentes à série de vacinação primária.

Foi descrito um aumento na reactogenicidade após a vacinação de reforço, comparativamente às doses do esquema de vacinação primária com Synflorix.

A reactogenicidade foi superior nas crianças que receberam concomitantemente vacinas contendo a tosse convulsa de célula completa. Num ensaio clínico, as crianças receberam Synflorix (N=603) ou Prevenar 7-valente (N=203) concomitantemente com a vacina contendo DTPw. Após o esquema de vacinação primária, foi descrito febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ e $> 39^{\circ}\text{C}$, respectivamente, em 86,1% e 14,7% das crianças que receberam Synflorix e em 82,9% e 11,6% das crianças vacinadas com Prevenar 7-valente.

Em ensaios clínicos comparativos, a incidência dos acontecimentos adversos locais e gerais descritos nas 4 semanas após cada dose de vacina foi dentro do mesmo intervalo que após a vacinação com Prevenar 7-valente.

As reacções adversas (após a imunização primária ou dose de reforço) consideradas como sendo pelo menos possivelmente relacionadas com a vacinação foram classificadas por frequência.

As frequências são descritas como:

Muito frequentes: $(\geq 1/10)$
Frequentes: $(\geq 1/100, < 1/10)$
Pouco frequentes: $(\geq 1/1000, < 1/100)$
Raros: $(\geq 1/10000, < 1/1000)$

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: sonolência

Raros: convulsões febris e não febris

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequentes: apneia em lactentes muito prematuros (≤ 28 semanas de gestação) (ver secção 4.4)

Doenças gastrointestinais

Pouco frequentes: diarreia, vômitos

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas

Raros: erupções cutâneas, urticária

Doenças do metabolismo e da nutrição

Muito frequentes: perda de apetite

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: dor, rubor, inchaço no local da injeção, febre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$, rectal)

Frequentes: endurecimento no local de injeção, febre ($> 39^{\circ}\text{C}$, rectal)

Pouco frequentes: hematoma, hemorragia e nódulo no local de injeção, febre ($> 40^{\circ}\text{C}$, rectal)*

Doenças do sistema imunitário

Raros: reacções alérgicas (tais como dermatite alérgica, dermatite atópica, eczema)

Perturbações do foro psiquiátrico

Muito frequentes: irritabilidade

Pouco frequentes: choro não habitual

*descrito após a vacinação de reforço

4.9 Sobredosagem

Não foram descritos casos de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: vacinas pneumocócicas, código ATC: J07AL52

Informação epidemiológica

Os 10 serotipos do pneumococos incluídos nesta vacina representam a maioria dos serotipos causadores de doença na Europa, cobrindo aproximadamente 56% a 90% da doença pneumocócica invasiva (DPI) em crianças < 5 anos de idade. Nesta faixa etária, os serotipos 1, 5 e 7F contabilizam 3,3% a 24,1% da DPI, dependendo do país e período de tempo estudados.

A otite média aguda (OMA) é uma doença frequente na infância com diferentes etiologias. As bactérias podem ser responsáveis por 60-70% dos episódios clínicos de OMA. Os *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenza* não tipável (NTHi) são mundialmente a causa mais frequente da OMA por bactérias.

1. Doença pneumocócica invasiva (que inclui sépsis, meningite, pneumonia bacteriêmica, bacteriemia)

A eficácia protectora de Synflorix contra a DPI não foi avaliada. Conforme recomendado pela OMS, a avaliação da eficácia potencial contra a DPI foi baseada na comparação das respostas imunitárias aos sete serotipos comuns entre Synflorix e outra vacina pneumocócica conjugada, para a qual a eficácia protectora foi anteriormente avaliada (i.e. Prevenar 7-valente). Foram também medidas as respostas imunológicas aos três serotipos adicionais de Synflorix.

Num ensaio clínico de comparação directa com Prevenar 7-valente, foi demonstrada a não inferioridade da resposta imunológica a Synflorix medida por ELISA para todos os serotipos, excepto para o 6B e 23F (limite superior do IC 96,5% relativo à diferença entre os grupos >10%) (Tabela 1). Para os serotipos 6B e 23F, respectivamente, 65,9% e 81,4% dos lactentes 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 de Prevenar 7-valente. Não se conhece a relevância clínica destas diferenças.

A percentagem de indivíduos vacinados que atingiram o limite para os três serotipos adicionais de Synflorix (1, 5 e 7F) foi respectivamente 97,3%, 99,0% e 99,5% e foi pelo menos tão boa como a resposta agregada de Prevenar 7-valente contra os 7 serotipos comuns (95,8%).

Tabela 1: Análise comparativa entre Prevenar 7-valente e Synflorix em percentagem de indivíduos com concentrações de anticorpos ≥ 0,20 µg/ml, um mês após a dose 3

| Anticorpo | SYNFLORIX | | PREVENAR 7-VALENTE | | Diferença na % ≥ 0,20 µg/ml (PREVENAR 7-VALENTE menos SYNFLORIX) | | |
|-----------|-----------|------|--------------------|------|--|----------|-------|
| | N | % | N | % | % | IC 96.5% | |
| Anti-4 | 1106 | 97,1 | 373 | 100 | 2,89 | 1,71 | 4,16 |
| Anti-6B | 1100 | 65,9 | 372 | 79,0 | 13,12 | 7,53 | 18,28 |
| Anti-9V | 1103 | 98,1 | 374 | 99,5 | 1,37 | -0,28 | 2,56 |
| Anti-14 | 1100 | 99,5 | 374 | 99,5 | -0,08 | -1,66 | 0,71 |
| Anti-18C | 1102 | 96,0 | 374 | 98,9 | 2,92 | 0,88 | 4,57 |
| Anti-19F | 1104 | 95,4 | 375 | 99,2 | 3,83 | 1,87 | 5,50 |
| Anti-23F | 1102 | 81,4 | 374 | 94,1 | 12,72 | 8,89 | 16,13 |

As Concentrações Médias Geométricas (*Geometric Mean Concentrations* - GMC) de anticorpos após a primovacinação conferidas por Synflorix contra os sete serotipos comuns foram inferiores às conferidas por Prevenar 7-valente. As GMC antes da dose de reforço (8 a 12 meses após a última dose da primovacinação) foram no geral idênticas para as duas vacinas. Após a dose de reforço, as GMC conferidas por Synflorix foram inferiores para a maioria dos serotipos comuns com Prevenar 7-valente.

No mesmo ensaio clínico, Synflorix demonstrou gerar anticorpos funcionais contra todos os serotipos da vacina. Para cada um dos sete serotipos comuns, 87,7% a 100% dos indivíduos vacinados com Synflorix, e 92,1 a 100% dos indivíduos vacinados com Prevenar 7 valente atingiram títulos OPA ≥ 8 , um mês após a terceira dose. A diferença entre ambas as vacinas em termos de percentagem de indivíduos com títulos OPA ≥ 8 foi $< 5\%$ para todos os serotipos comuns, incluindo o 6B e 23F. Após a imunização primária e de reforço, os Títulos Médios Geométricos (*Geometric Mean Titres* - GMT) de anticorpos OPA conferidos por Synflorix foram inferiores aos obtidos por Prevenar 7-valente para os sete serotipos comuns, excepto para o serotipo 19F.

Para os serotipos 1, 5 e 7F, as percentagens de indivíduos vacinados com Synflorix que atingiram títulos OPA ≥ 8 foram, respectivamente, 65,7%, 90,9% e 99,6% após o esquema de vacinação primária e 91,0%, 96,3% e 100% após a dose de reforço. A resposta OPA para os serotipos 1 e 5 foi inferior em magnitude, relativamente à resposta para cada um dos outros serotipos. As implicações deste achado para a eficácia protectora não são conhecidas. A resposta para o serotipo 7F foi no mesmo intervalo que a dos sete serotipos comuns às duas vacinas.

A administração da quarta dose (dose de reforço) no segundo ano de vida conferiu uma resposta de anticorpos anamnésica, medida por ELISA e OPA, para os 10 serotipos incluídos na vacina, demonstrando a indução de memória imunológica após o esquema de vacinação primária de 3 doses.

2. Otite média aguda (OMA)

Num ensaio clínico de grande escala, duplamente cego e aleatorizado de eficácia para a otite média por pneumococos (POET - *Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial*), realizado na República Checa e Eslováquia, 4968 lactentes receberam a vacina em investigação 11 valente (11Pn-PD) que continha os 10 serotipos de Synflorix (juntamente com o serotipo 3 para o qual não foi demonstrada eficácia) ou uma vacina controlo (vacina contra a hepatite A), de acordo com o esquema de vacinação 3, 4, 5 e 12-15 meses.

A eficácia da vacina 11Pn-PD contra a primeira ocorrência de um episódio de OMA por um serotipo da vacina foi de 52,6% (IC 95%: 35,0;65,5). A eficácia específica por serotipo contra o primeiro episódio de OMA foi demonstrada para os serotipos 6B (86,5%, IC 95%: 54,9;96,0), 14 (94,8%, IC 95%: 61,0;99,3), 19F (43,3%, IC 95%: 6,3;65,4) e 23F (70,8%, IC 95%: 20,8;89,2). Para os outros serotipos da vacina, o número de casos de OMA foi demasiado limitado para permitir que seja retirada qualquer conclusão sobre a eficácia. A eficácia contra qualquer episódio de OMA devido a qualquer serotipo do pneumococos foi de 51,5 (IC 95%: 36,8;62,9). Neste ensaio clínico, não foi observado um aumento na incidência de OMA devido a outros patógenos bacterianos ou serotipos não incluídos na vacina. A eficácia da vacina estimada contra qualquer episódio clínico de otite média, independentemente da etiologia, foi de 33,6% (IC 95%: 20,8;44,3).

Com base na ligação imunológica da resposta funcional da vacina (OPA) de Synflorix com a da formulação 11 valente administrada no POET, é esperado que Synflorix confira eficácia protectora idêntica contra a OMA pneumocócica.

3. Dados de imunogenicidade adicionais

Num total de oitos ensaios clínicos, realizados em vários países da Europa, Chile e Filipinas, a imunogenicidade de Synflorix foi avaliada após a série de vacinação primária de três doses (N=3089) de acordo com os diferentes esquemas de vacinação (6-10-14 semanas, 2-3-4, 3-4-5 ou 2-4-6 meses de

idade). A quarta dose (dose de reforço) foi administrada a 1976 indivíduos em seis ensaios clínicos. No geral, foram observadas respostas comparáveis às vacinas para os diferentes esquemas, embora respostas imunitárias um pouco superiores foram verificadas para o esquema de 2-4-6 meses.

Adicionalmente ao esquema primário de 3 doses, a imunogenicidade de Synflorix foi avaliada num esquema de vacinação primário de 2 doses em indivíduos com menos de 6 meses de idade. Apesar de não ter ocorrido um impacto significativo nos indivíduos com concentrações de anticorpos $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ (ELISA), foi observada uma percentagem inferior de indivíduos com títulos OPA ≥ 8 para alguns serotipos nos indivíduos primo-imunizados com 2 doses, comparativamente aos indivíduos primo-imunizados com 3 doses. No global, os GMC de anticorpos por ELISA e os GMT por OPA após a primo-vacinação foram inferiores no grupo primo-vacinado com 2 doses, tal como a persistência da resposta imunitária até à dose de reforço aos 11 meses de idade. Em ambos os esquemas, foi observada uma resposta à dose de reforço indicativa da primo-imunização imunológica, embora as percentagens inferiores dos indivíduos com títulos OPA ≥ 8 serem ainda observadas no esquema de 2 doses para alguns serotipos. A consequência clínica das respostas imunológicas inferiores observadas após a vacinação primária e de reforço com o esquema primário de duas doses não é conhecida. O esquema de vacinação primária de 3 doses é recomendado para assegurar uma protecção óptima.

Um ensaio clínico avaliou a vacinação em crianças com 7-11 meses de idade e com 12-23 meses de idade. No grupo dos 7-11 meses de idade, as crianças receberam 2 doses na primo-vacinação, seguidas de uma dose de reforço no segundo ano de vida. Nesta faixa etária, a resposta imunológica após a dose de reforço de Synflorix foi no geral semelhante à observada após a dose de reforço nos lactentes primo-imunizados com 3 doses abaixo dos 6 meses de idade.

A resposta imunitária conferida após as duas doses de Synflorix em crianças dos 12-23 meses de idade foi comparável à resposta conferida após as três doses em lactentes, excepto para o 18C e 19F para os quais a resposta foi superior nas crianças dos 12-23 meses de idade. Não foi estabelecida a necessidade de uma dose de reforço após as duas doses em crianças com 12-23 meses de idade.

Não foi investigada a persistência de anticorpos a longo prazo após as séries de primo-vacinação em lactentes seguidas de dose de reforço ou após a primo-imunização com duas doses em crianças mais velhas.

Num ensaio clínico, foi demonstrado que Synflorix pode ser administrado com segurança como dose de reforço no segundo ano de vida a crianças que receberam as 3 doses da primo-vacinação com Prevenar 7-valente. Este ensaio clínico demonstrou que a resposta imunitária contra os 7 serotipos comuns foi comparável à conferida pela dose de reforço de Prevenar 7-valente. Contudo, as crianças que recebem Prevenar 7-valente para a série de primo-vacinação não irão estar primo-imunizadas contra os serotipos adicionais incluídos em Synflorix (1, 5 e 7F). Por conseguinte, o grau e a duração de protecção contra a doença pneumocócica invasiva e otite média devido a estes três serotipos em crianças desta faixa etária após uma dose única de Synflorix não podem ser previsíveis.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A avaliação das propriedades farmacocinéticas não é requerida para as vacinas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos com a formulação da vacina 11-valente, representativa de Synflorix, não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única e dose repetida.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Cloreto de sódio
Água para preparações injectáveis

Para adjuvante, ver secção 2.

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

0,5 ml de suspensão em seringa pré-cheia (vidro tipo I) com uma rolha (borracha butílica), com ou sem agulhas. Embalagens de 1 e 10.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Poderá observar-se um depósito branco fino com um sobrenadante incolor límpido, com o armazenamento da seringa pré-cheia. Isto não constitui um sinal de deterioração.

Antes da administração, o conteúdo da seringa pré-cheia deve ser visualmente inspeccionado antes e após agitação, para detecção de partículas estranhas e/ou alteração do aspecto físico.
Rejeitar a vacina na eventualidade de se observar uma destas situações.

Antes de ser administrada, a vacina deve atingir a temperatura ambiente.

A vacina deve ser bem agitada antes da administração.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Synflorix suspensão injectável
Vacina pneumocócica polissacárida conjugada (adsorvida)

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contém:

| | |
|--|---------------------------------|
| Polissacárido do serotipo 1 do pneumococos ^{1,2} | 1 micrograma |
| Polissacárido do serotipo 4 do pneumococos ^{1,2} | 3 microgramas |
| Polissacárido do serotipo 5 do pneumococos ^{1,2} | 1 micrograma |
| Polissacárido do serotipo 6B do pneumococos ^{1,2} | 1 micrograma |
| Polissacárido do serotipo 7F do pneumococos ^{1,2} | 1 micrograma |
| Polissacárido do serotipo 9V do pneumococos ^{1,2} | 1 micrograma |
| Polissacárido do serotipo 14 do pneumococos ^{1,2} | 1 micrograma |
| Polissacárido do serotipo 18C do pneumococos ^{1,3} | 3 microgramas |
| Polissacárido do serotipo 19F do pneumococos ^{1,4} | 3 microgramas |
| Polissacárido do serotipo 23F do pneumococos ^{1,2} | 1 microgramas |
| ¹ adsorvido em fosfato de alumínio | 0,5 miligramas Al ³⁺ |
| ² conjugado com a proteína D (derivada do <i>Haemophilus influenzae</i> não tipável), proteína transportadora | 9-16 microgramas |
| ³ conjugado com o toxóide do tétano, proteína transportadora | 5-10 microgramas |
| ⁴ conjugado com o toxóide da difteria, proteína transportadora | 3-6 microgramas |

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injectável (injecção).
A vacina é uma suspensão branca turva.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Imunização activa contra a doença pneumocócica invasiva e a otite média aguda causada pelo *Streptococcus pneumoniae* em lactentes e crianças a partir das 6 semanas até aos 2 anos de idade. Ver secções 4.4 e 5.1 para informação sobre a protecção contra os serotipos do pneumococos específicos.

A administração de Synflorix deve ser determinada com base nas recomendações oficiais tendo em consideração o impacto da doença invasiva nas diferentes faixas etárias bem como na variabilidade epidemiológica dos serotipos nas diferentes áreas geográficas.

4.2 Posologia e de administração

Modo de administração

A vacina deve ser administrada por injecção por via intramuscular. Os locais preferenciais são a região antero-lateral da coxa nos lactentes ou o músculo deltóide do braço superior nas crianças mais novas.

Posologia

Os esquemas de imunização de Synflorix devem ser baseados nas recomendações oficiais.

Lactentes das 6 semanas aos 6 meses de idade

O esquema de vacinação primária consiste em três doses de 0,5 ml com um intervalo de pelo menos 1 mês entre as doses. (ver secções 4.4 e 5.1)

É recomendada uma dose de reforço pelo menos 6 meses após a última dose da primo-imunização e preferencialmente entre os 12 e 15 meses de idade. (ver secção 4.4)

Lactentes mais velhos e crianças não vacinados anteriormente

- lactentes com idade entre os 7-11 meses: O esquema de vacinação consiste em duas doses de 0,5 ml com um intervalo de pelo menos 1 mês entre as doses. É recomendada uma terceira dose no segundo ano de vida com um intervalo de pelo menos 2 meses entre as doses.
- crianças com idade entre os 12-23 meses: O esquema de vacinação consiste em duas doses de 0,5 ml com um intervalo de pelo menos 2 meses entre as doses. Não foi estabelecida a necessidade de uma dose de reforço após este esquema de imunização. (ver secção 4.4)

Recomenda-se que os indivíduos que receberam a primeira dose de Synflorix completem todo o esquema de vacinação com Synflorix.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade às substâncias activas ou a qualquer um dos excipientes ou a qualquer uma das proteínas transportara.

Tal como com outras vacinas, a administração de Synflorix deve ser adiada nos indivíduos que apresentem doença febril aguda grave. Contudo, a presença de uma infecção ligeira, como uma constipação, não deve causar o adiamento da vacinação.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Tal como com todas as vacinas injectáveis, deverá dispor-se sempre de pronta supervisão e tratamento médicos adequados, em caso de ocorrência de uma reacção anafiláctica rara após a administração da vacina.

O potencial risco de apneia e a necessidade de monitorização respiratória durante 48-72 horas devem ser considerados quando se administra a primo-imunização em lactentes muito prematuros (nascidos \leq 28 semanas de gestação) e particularmente nos que apresentam história prévia de imaturidade respiratória. Como o benefício da vacinação é elevado neste grupo de lactentes, a vacinação não deve ser suspensa ou adiada.

Synflorix não deve, em circunstância alguma, ser administrado por via intravascular ou intradérmica. Não existe informação disponível sobre a administração de Synflorix por via subcutânea.

Tal como com outras vacinas administradas por via intramuscular, Synflorix deve ser administrado com precaução a indivíduos com trombocitopenia ou qualquer perturbação da coagulação, dada a possibilidade de ocorrência de hemorragia nestes indivíduos, após administração por via intramuscular.

As recomendações oficiais sobre a imunização contra a difteria, tétano e *Haemophilus influenzae* tipo b devem ser também seguidas.

Existe evidência insuficiente que Synflorix confere protecção contra serotipos do pneumococos não incluídos na vacina ou contra o *Haemophilus influenzae* não tipável. Synflorix não confere protecção contra outros microorganismos.

Tal como com qualquer vacina, Synflorix pode não proteger todos os indivíduos vacinados contra a doença pneumocócica invasiva ou otite média causadas pelos serotipos da vacina. A protecção contra a otite média causada por serotipos do pneumococos da vacina é esperada ser substancialmente inferior à protecção contra a doença pneumocócica invasiva. Adicionalmente, como a otite média é causada por muitos microorganismos para além dos serotipos de *Streptococcus pneumoniae* presentes na vacina, é de esperar que a protecção global contra a otite média aguda seja limitada. (ver secção 5.1)

Em ensaios clínicos, Synflorix conferiu uma resposta imunitária a todos os 10 serotipos incluídos na vacina, mas a magnitude de resposta variou entre os serotipos. A resposta imunitária funcional aos serotipos 1 e 5 foi inferior em magnitude à resposta contra todos os outros serotipos da vacina. Desconhece-se se esta resposta imunitária funcional inferior contra os serotipos 1 e 5 irá resultar numa eficácia protectora inferior contra a doença invasiva ou otite média causadas por estes serotipos (ver secção 5.1).

Synflorix está indicado para administração em crianças a partir das 6 semanas até aos 2 anos de idade. As crianças devem receber o esquema de doses de Synflorix adequado às suas idades na altura que iniciam a série de vacinação (ver secção 4.2). Não está ainda disponível informação de segurança e imunogenicidade em crianças acima dos 2 anos de idade.

A resposta imunitária conferida após a administração de duas doses de Synflorix em crianças dos 12-23 meses de idade é comparável à resposta conferida após a administração de três doses em lactentes (ver secção 5.1). A resposta imunitária à dose de reforço após a administração de duas doses em crianças dos 12-23 meses de idade não foi avaliada, mas pode ser necessária a dose de reforço para assegurar uma protecção individual óptima.

Contudo, um esquema de 2 doses em crianças dos 12-23 meses de idade com um risco elevado para a doença pneumocócica (tais como, crianças com drepanocitose, asplenia, infecção por VIH, doenças crónicas ou que estejam imunocomprometidas) pode não ser suficiente para conferir uma protecção óptima. Nestas crianças, deve ser administrada ≥ 2 anos de idade uma vacina pneumocócica polissacárida 23-valente, quando recomendado. O intervalo entre a vacina pneumocócica conjugada (Synflorix) e a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente não deve ser inferior a 8 semanas. Não existe informação disponível que indique se a administração da vacina pneumocócica polissacárida em crianças primo-imunizadas com Synflorix possa originar uma resposta diminuída a doses adicionais de pneumococos polissacáridos ou vacina pneumocócica conjugada.

Não está disponível informação de segurança e de imunogenicidade em crianças com risco aumentado para infecções por pneumococos (drepanocitose, disfunção esplénica congénita ou adquirida, infecção por VIH, doença maligna, síndrome nefrótico).

As crianças com resposta imunitária diminuída, quer devido à utilização de terapêutica imunossupressora, anomalia genética, infecção por VIH ou por outra causa, podem ter uma resposta de anticorpos reduzida à vacinação.

A administração profiláctica de antipiréticos antes ou imediatamente após a administração da vacina pode diminuir a incidência e a intensidade das reacções febris após a vacinação. Contudo, dados sugerem que a utilização do paracetamol pode diminuir a resposta imunitária a Synflorix. A relevância clínica desta observação, bem como o impacto de outros antipiréticos para além do paracetamol na resposta imunitária ao Synflorix permanece desconhecida

A utilização de medicamentos antipiréticos profiláticos é recomendada:

- em todas as crianças que irão receber Synflorix simultaneamente com vacinas contendo a tosse convulsa de célula completa, devido à taxa superior de reacções febris (ver secção 4.8).

- em crianças com crises convulsivas ou com antecedentes de convulsões febris.
- O tratamento antipirético deve ser iniciado de acordo com as recomendações de tratamento locais.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Utilização com outras vacinas

Synflorix pode ser administrado concomitantemente com qualquer uma das seguintes vacinas monovalentes ou combinadas [incluindo DTPa-HBV-IPV/Hib e DTPw-HBV/Hib]: vacina contra a difteria-tétano-tosse convulsa acelular (DTPa), vacina contra a hepatite B (HBV), vacina contra a poliomielite inactivada (IPV), vacina contra o *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacina contra a difteria-tétano-tosse convulsa de célula completa (DTPw), vacina contra o sarampo-papeira-rubéola (MMR), vacina contra a varicela (V), vacina meningocócica do serogrupo C conjugada (conjugados CRM₁₉₇ e TT), vacina contra a poliomielite oral (OPV) e vacina contra o rotavírus oral. As diferentes vacinas injectáveis devem ser sempre administradas em locais de injeção diferentes.

Os ensaios clínicos demonstraram que a resposta imunitária e o perfil de segurança das vacinas administradas concomitantemente não foram afectados, com a excepção da resposta ao vírus da poliomielite tipo 2, para o qual foram observados resultados inconsistentes nos diferentes estudos (a seroproteção variou de 78% a 100%). A relevância clínica desta observação não é conhecida. Não foi observada interferência negativa com as vacinas meningocócica do serogrupo C conjugada independentemente da proteína transportadora (conjugados CRM₁₉₇ e TT). Foi observado aumento da resposta de anticorpos aos antígenos do conjugado Hib-TT, da difteria e do tétano.

Utilização com medicamentos imunossupressores sistémicos

Tal como com outras vacinas, pode ser esperado que os doentes sob tratamento imunossupressor possam não obter uma resposta adequada.

Utilização com a administração profilática de antipiréticos

Ver secção 4.4.

4.6 Gravidez e aleitamento

Synflorix não se destina a ser administrado em adultos. Não existe informação disponível no ser humano sobre o uso durante a gravidez ou aleitamento nem estudos de reprodução em animais.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os ensaios clínicos envolveram a administração de 12879 doses de Synflorix a 4595 crianças saudáveis como vacinação primária. Foram ainda administradas a 3870 crianças uma dose de reforço de Synflorix no segundo ano de vida. Em todos os ensaios clínicos, Synflorix foi administrado concomitantemente com as vacinas recomendadas na infância.

As reacções adversas mais frequentemente observadas após a vacinação primária foram rubor no local da injeção e irritabilidade, que ocorreram após 38,3% e 52,3% de todas as doses, respectivamente. A maioria destas reacções foi de gravidade ligeira a moderada e de curta duração.

Não foi observado um aumento na incidência e gravidade das reacções adversas com as doses subsequentes à série de vacinação primária.

Foi descrito um aumento na reactogenicidade após a vacinação de reforço, comparativamente às doses do esquema de vacinação primária com Synflorix.

A reactogenicidade foi superior nas crianças que receberam concomitantemente vacinas contendo a tosse convulsa de célula completa. Num ensaio clínico, as crianças receberam Synflorix (N=603) ou Prevenar 7-valente (N=203) concomitantemente com a vacina contendo DTPw. Após o esquema de vacinação primária, foi descrito febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ e $> 39^{\circ}\text{C}$, respectivamente, em 86,1% e 14,7% das crianças que receberam Synflorix e em 82,9% e 11,6% das crianças vacinadas com Prevenar 7-valente.

Em ensaios clínicos comparativos, a incidência dos acontecimentos adversos locais e gerais descritos nas 4 semanas após cada dose de vacina foi dentro do mesmo intervalo que após a vacinação com Prevenar 7-valente.

As reacções adversas (após a imunização primária ou dose de reforço) consideradas como sendo pelo menos possivelmente relacionadas com a vacinação foram classificadas por frequência.

As frequências são descritas como:

Muito frequentes: $(\geq 1/10)$
Frequentes: $(\geq 1/100, < 1/10)$
Pouco frequentes: $(\geq 1/1000, < 1/100)$
Raros: $(\geq 1/10000, < 1/1000)$

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: sonolência

Raros: convulsões febris e não febris

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequentes: apneia em lactentes muito prematuros (≤ 28 semanas de gestação) (ver secção 4.4)

Doenças gastrointestinais

Pouco frequentes: diarreia, vômitos

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas

Raros: erupções cutâneas, urticária

Doenças do metabolismo e da nutrição

Muito frequentes: perda de apetite

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: dor, rubor, inchaço no local da injeção, febre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$, rectal)

Frequentes: endurecimento no local de injeção, febre ($> 39^{\circ}\text{C}$, rectal)

Pouco frequentes: hematoma, hemorragia e nódulo no local de injeção, febre ($> 40^{\circ}\text{C}$, rectal)*

Doenças do sistema imunitário

Raros: reacções alérgicas (tais como dermatite alérgica, dermatite atópica, eczema)

Perturbações do foro psiquiátrico

Muito frequentes: irritabilidade

Pouco frequentes: choro não habitual

*descrito após a vacinação de reforço

4.9 Sobredosagem

Não foram descritos casos de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: vacinas pneumocócicas, código ATC: J07AL52

Informação epidemiológica

Os 10 serotipos do pneumococos incluídos nesta vacina representam a maioria dos serotipos causadores de doença na Europa, cobrindo aproximadamente 56% a 90% da doença pneumocócica invasiva (DPI) em crianças < 5 anos de idade. Nesta faixa etária, os serotipos 1, 5 e 7F contabilizam 3,3% a 24,1% da DPI, dependendo do país e período de tempo estudados.

A otite média aguda (OMA) é uma doença frequente na infância com diferentes etiologias. As bactérias podem ser responsáveis por 60-70% dos episódios clínicos de OMA. Os *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenza* não tipável (NTHi) são mundialmente a causa mais frequente da OMA por bactérias.

1. Doença pneumocócica invasiva (que inclui sépsis, meningite, pneumonia bacteriêmica, bacteriemia)

A eficácia protectora de Synflorix contra a DPI não foi avaliada. Conforme recomendado pela OMS, a avaliação da eficácia potencial contra a DPI foi baseada na comparação das respostas imunitárias aos sete serotipos comuns entre Synflorix e outra vacina pneumocócica conjugada, para a qual a eficácia protectora foi anteriormente avaliada (i.e. Prevenar 7-valente). Foram também medidas as respostas imunológicas aos três serotipos adicionais de Synflorix.

Num ensaio clínico de comparação directa com Prevenar 7-valente, foi demonstrada a não inferioridade da resposta imunológica a Synflorix medida por ELISA para todos os serotipos, excepto para o 6B e 23F (limite superior do IC 96,5% relativo à diferença entre os grupos >10%) (Tabela 1). Para os serotipos 6B e 23F, respectivamente, 65,9% e 81,4% dos lactentes 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 de Prevenar 7-valente. Não se conhece a relevância clínica destas diferenças.

A percentagem de indivíduos vacinados que atingiram o limite para os três serotipos adicionais de Synflorix (1, 5 e 7F) foi respectivamente 97,3%, 99,0% e 99,5% e foi pelo menos tão boa como a resposta agregada de Prevenar 7-valente contra os 7 serotipos comuns (95,8%).

Tabela 1: Análise comparativa entre Prevenar 7-valente e Synflorix em percentagem de indivíduos com concentrações de anticorpos $\geq 0,20$ µg/ml, um mês após a dose 3

| Anticorpo | SYNFLORIX | | PREVENAR 7-VALENTE | | Diferença na % $\geq 0,20$ µg/ml (PREVENAR 7-VALENTE menos SYNFLORIX) | | |
|-----------|-----------|------|--------------------|------|--|----------|-------|
| | N | % | N | % | % | IC 96.5% | |
| Anti-4 | 1106 | 97,1 | 373 | 100 | 2,89 | 1,71 | 4,16 |
| Anti-6B | 1100 | 65,9 | 372 | 79,0 | 13,12 | 7,53 | 18,28 |
| Anti-9V | 1103 | 98,1 | 374 | 99,5 | 1,37 | -0,28 | 2,56 |
| Anti-14 | 1100 | 99,5 | 374 | 99,5 | -0,08 | -1,66 | 0,71 |
| Anti-18C | 1102 | 96,0 | 374 | 98,9 | 2,92 | 0,88 | 4,57 |
| Anti-19F | 1104 | 95,4 | 375 | 99,2 | 3,83 | 1,87 | 5,50 |
| Anti-23F | 1102 | 81,4 | 374 | 94,1 | 12,72 | 8,89 | 16,13 |

As Concentrações Médias Geométricas (*Geometric Mean Concentrations* - GMC) de anticorpos após a primovacinação conferidas por Synflorix contra os sete serotipos comuns foram inferiores às conferidas por Prevenar 7-valente. As GMC antes da dose de reforço (8 a 12 meses após a última dose da primovacinação) foram no geral idênticas para as duas vacinas. Após a dose de reforço, as GMC conferidas por Synflorix foram inferiores para a maioria dos serotipos comuns com Prevenar 7-valente.

No mesmo ensaio clínico, Synflorix demonstrou gerar anticorpos funcionais contra todos os serotipos da vacina. Para cada um dos sete serotipos comuns, 87,7% a 100% dos indivíduos vacinados com Synflorix, e 92,1 a 100% dos indivíduos vacinados com Prevenar 7 valente atingiram títulos OPA ≥ 8 , um mês após a terceira dose. A diferença entre ambas as vacinas em termos de percentagem de indivíduos com títulos OPA ≥ 8 foi $< 5\%$ para todos os serotipos comuns, incluindo o 6B e 23F. Após a imunização primária e de reforço, os Títulos Médios Geométricos (*Geometric Mean Titres* - GMT) de anticorpos OPA conferidos por Synflorix foram inferiores aos obtidos por Prevenar 7-valente para os sete serotipos comuns, excepto para o serotipo 19F.

Para os serotipos 1, 5 e 7F, as percentagens de indivíduos vacinados com Synflorix que atingiram títulos OPA ≥ 8 foram, respectivamente, 65,7%, 90,9% e 99,6% após o esquema de vacinação primária e 91,0%, 96,3% e 100% após a dose de reforço. A resposta OPA para os serotipos 1 e 5 foi inferior em magnitude, relativamente à resposta para cada um dos outros serotipos. As implicações deste achado para a eficácia protectora não são conhecidas. A resposta para o serotipo 7F foi no mesmo intervalo que a dos sete serotipos comuns às duas vacinas.

A administração da quarta dose (dose de reforço) no segundo ano de vida conferiu uma resposta de anticorpos anamnésica, medida por ELISA e OPA, para os 10 serotipos incluídos na vacina, demonstrando a indução de memória imunológica após o esquema de vacinação primária de 3 doses.

2. Otite média aguda (OMA)

Num ensaio clínico de grande escala, duplamente cego e aleatorizado de eficácia para a otite média por pneumococos (POET - *Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial*), realizado na República Checa e Eslováquia, 4968 lactentes receberam a vacina em investigação 11 valente (11Pn-PD) que continha os 10 serotipos de Synflorix (juntamente com o serotipo 3 para o qual não foi demonstrada eficácia) ou uma vacina controlo (vacina contra a hepatite A), de acordo com o esquema de vacinação 3, 4, 5 e 12-15 meses.

A eficácia da vacina 11Pn-PD contra a primeira ocorrência de um episódio de OMA por um serotipo da vacina foi de 52,6% (IC 95%: 35,0;65,5). A eficácia específica por serotipo contra o primeiro episódio de OMA foi demonstrada para os serotipos 6B (86,5%, IC 95%: 54,9;96,0), 14 (94,8%, IC 95%: 61,0;99,3), 19F (43,3%, IC 95%: 6,3;65,4) e 23F (70,8%, IC 95%: 20,8;89,2). Para os outros serotipos da vacina, o número de casos de OMA foi demasiado limitado para permitir que seja retirada qualquer conclusão sobre a eficácia. A eficácia contra qualquer episódio de OMA devido a qualquer serotipo do pneumococos foi de 51,5 (IC 95%: 36,8;62,9). Neste ensaio clínico, não foi observado um aumento na incidência de OMA devido a outros patogénios bacterianos ou serotipos não incluídos na vacina. A eficácia da vacina estimada contra qualquer episódio clínico de otite média, independentemente da etiologia, foi de 33,6% (IC 95%: 20,8;44,3).

Com base na ligação imunológica da resposta funcional da vacina (OPA) de Synflorix com a da formulação 11 valente administrada no POET, é esperado que Synflorix confira eficácia protectora idêntica contra a OMA pneumocócica.

3. Dados de imunogenicidade adicionais

Num total de oitos ensaios clínicos, realizados em vários países da Europa, Chile e Filipinas, a imunogenicidade de Synflorix foi avaliada após a série de vacinação primária de três doses (N=3089) de acordo com os diferentes esquemas de vacinação (6-10-14 semanas, 2-3-4, 3-4-5 ou 2-4-6 meses de

idade). A quarta dose (dose de reforço) foi administrada a 1976 indivíduos em seis ensaios clínicos. No geral, foram observadas respostas comparáveis às vacinas para os diferentes esquemas, embora respostas imunitárias um pouco superiores foram verificadas para o esquema de 2-4-6 meses.

Adicionalmente ao esquema primário de 3 doses, a imunogenicidade de Synflorix foi avaliada num esquema de vacinação primário de 2 doses em indivíduos com menos de 6 meses de idade. Apesar de não ter ocorrido um impacto significativo nos indivíduos com concentrações de anticorpos $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ (ELISA), foi observada uma percentagem inferior de indivíduos com títulos OPA ≥ 8 para alguns serotipos nos indivíduos primo-imunizados com 2 doses, comparativamente aos indivíduos primo-imunizados com 3 doses. No global, os GMC de anticorpos por ELISA e os GMT por OPA após a primo-vacinação foram inferiores no grupo primo-vacinado com 2 doses, tal como a persistência da resposta imunitária até à dose de reforço aos 11 meses de idade. Em ambos os esquemas, foi observada uma resposta à dose de reforço indicativa da primo-imunização imunológica, embora as percentagens inferiores dos indivíduos com títulos OPA ≥ 8 serem ainda observadas no esquema de 2 doses para alguns serotipos. A consequência clínica das respostas imunológicas inferiores observadas após a vacinação primária e de reforço com o esquema primário de duas doses não é conhecida. O esquema de vacinação primária de 3 doses é recomendado para assegurar uma protecção óptima.

Um ensaio clínico avaliou a vacinação em crianças com 7-11 meses de idade e com 12-23 meses de idade. No grupo dos 7-11 meses de idade, as crianças receberam 2 doses na primo-vacinação, seguidas de uma dose de reforço no segundo ano de vida. Nesta faixa etária, a resposta imunológica após a dose de reforço de Synflorix foi no geral semelhante à observada após a dose de reforço nos lactentes primo-imunizados com 3 doses abaixo dos 6 meses de idade.

A resposta imunitária conferida após as duas doses de Synflorix em crianças dos 12-23 meses de idade foi comparável à resposta conferida após as três doses em lactentes, excepto para o 18C e 19F para os quais a resposta foi superior nas crianças dos 12-23 meses de idade. Não foi estabelecida a necessidade de uma dose de reforço após as duas doses em crianças com 12-23 meses de idade.

Não foi investigada a persistência de anticorpos a longo prazo após as séries de primo-vacinação em lactentes seguidas de dose de reforço ou após a primo-imunização com duas doses em crianças mais velhas.

Num ensaio clínico, foi demonstrado que Synflorix pode ser administrado com segurança como dose de reforço no segundo ano de vida a crianças que receberam as 3 doses da primo-vacinação com Prevenar 7-valente. Este ensaio clínico demonstrou que a resposta imunitária contra os 7 serotipos comuns foi comparável à conferida pela dose de reforço de Prevenar 7-valente. Contudo, as crianças que recebem Prevenar 7-valente para a série de primo-vacinação não irão estar primo-imunizadas contra os serotipos adicionais incluídos em Synflorix (1, 5 e 7F). Por conseguinte, o grau e a duração de protecção contra a doença pneumocócica invasiva e otite média devido a estes três serotipos em crianças desta faixa etária após uma dose única de Synflorix não podem ser previsíveis.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A avaliação das propriedades farmacocinéticas não é requerida para as vacinas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos com a formulação a vacina 11-valente, representativa de Synflorix, não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única e dose repetida.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Cloreto de sódio
Água para preparações injectáveis

Para adjuvante, ver secção 2.

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

0,5 ml de suspensão em frasco para injectáveis (vidro tipo I) com uma rolha (borracha butílica), Embalagens de 1, 10 e 100.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Poderá observar-se um depósito branco fino com um sobrenadante incolor límpido, com o armazenamento do frasco para injectáveis. Isto não constitui um sinal de deterioração.

Antes da administração, o conteúdo do frasco para injectáveis deve ser visualmente inspeccionado antes e após agitação, para detecção de partículas estranhas e/ou alteração do aspecto físico. Rejeitar a vacina na eventualidade de se observar uma destas situações.

Antes de ser administrada, a vacina deve atingir a temperatura ambiente.

A vacina deve ser bem agitada antes da administração.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Synflorix suspensão injectável em recipiente multidose
Vacina pneumocócica polissacárida conjugada (adsorvida)

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contém:

| | |
|--|---------------------------------|
| Polissacárido do serotipo 1 do pneumococos ^{1,2} | 1 micrograma |
| Polissacárido do serotipo 4 do pneumococos ^{1,2} | 3 microgramas |
| Polissacárido do serotipo 5 do pneumococos ^{1,2} | 1 micrograma |
| Polissacárido do serotipo 6B do pneumococos ^{1,2} | 1 micrograma |
| Polissacárido do serotipo 7F do pneumococos ^{1,2} | 1 micrograma |
| Polissacárido do serotipo 9V do pneumococos ^{1,2} | 1 micrograma |
| Polissacárido do serotipo 14 do pneumococos ^{1,2} | 1 micrograma |
| Polissacárido do serotipo 18C do pneumococos ^{1,3} | 3 microgramas |
| Polissacárido do serotipo 19F do pneumococos ^{1,4} | 3 microgramas |
| Polissacárido do serotipo 23F do pneumococos ^{1,2} | 1 microgramas |
| ¹ adsorvido em fosfato de alumínio | 0,5 miligramas Al ³⁺ |
| ² conjugado com a proteína D (derivada do <i>Haemophilus influenzae</i> não tipável), proteína transportadora | 9-16 microgramas |
| ³ conjugado com o toxóide do tétano, proteína transportadora | 5-10 microgramas |
| ⁴ conjugado com o toxóide da difteria, proteína transportadora | 3-6 microgramas |

Este é um recipiente multidose. Ver secção 6.5 para o número de doses por frasco para injectáveis.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injectável (injecção).
A vacina é uma suspensão branca turva.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Imunização activa contra a doença pneumocócica invasiva e a otite média aguda causada pelo *Streptococcus pneumoniae* em lactentes e crianças a partir das 6 semanas até aos 2 anos de idade. Ver secções 4.4 e 5.1 para informação sobre a protecção contra os serotipos do pneumococos específicos.

A administração de Synflorix deve ser determinada com base nas recomendações oficiais tendo em consideração o impacto da doença invasiva nas diferentes faixas etárias bem como na variabilidade epidemiológica dos serotipos nas diferentes áreas geográficas.

4.2 Posologia e modo de administração

Modo de administração

A vacina deve ser administrada por injecção por via intramuscular. Os locais preferenciais são a região antero-lateral da coxa nos lactentes ou o músculo deltóide do braço superior nas crianças mais novas.

Posologia

Os esquemas de imunização de Synflorix devem ser baseados nas recomendações oficiais.

Lactentes das 6 semanas aos 6 meses de idade

O esquema de vacinação primária consiste em três doses de 0,5 ml com um intervalo de pelo menos 1 mês entre as doses. (ver secções 4.4 e 5.1)

É recomendada uma dose de reforço pelo menos 6 meses após a última dose da primo-imunização e preferencialmente entre os 12 e 15 meses de idade. (ver secção 4.4)

Lactentes mais velhos e crianças não vacinados anteriormente

- lactentes com idade entre os 7-11 meses: O esquema de vacinação consiste em duas doses de 0,5 ml com um intervalo de pelo menos 1 mês entre as doses. É recomendada uma terceira dose no segundo ano de vida com um intervalo de pelo menos 2 meses entre as doses.
- crianças com idade entre os 12-23 meses: O esquema de vacinação consiste em duas doses de 0,5 ml com um intervalo de pelo menos 2 meses entre as doses. Não foi estabelecida a necessidade de uma dose de reforço após este esquema de imunização. (ver secção 4.4)

Recomenda-se que os indivíduos que receberam a primeira dose de Synflorix completem todo o esquema de vacinação com Synflorix.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade às substâncias activas ou a qualquer um dos excipientes ou a qualquer uma das proteínas transportara.

Tal como com outras vacinas, a administração de Synflorix deve ser adiada nos indivíduos que apresentem doença febril aguda grave. Contudo, a presença de uma infecção ligeira, como uma constipação, não deve causar o adiamento da vacinação.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Tal como com todas as vacinas injectáveis, deverá dispor-se sempre de pronta supervisão e tratamento médicos adequados, em caso de ocorrência de uma reacção anafiláctica rara após a administração da vacina.

O potencial risco de apneia e a necessidade de monitorização respiratória durante 48-72 horas devem ser considerados quando se administra a primo-imunização em lactentes muito prematuros (nascidos \leq 28 semanas de gestação) e particularmente nos que apresentam história prévia de imaturidade respiratória. Como o benefício da vacinação é elevado neste grupo de lactentes, a vacinação não deve ser suspensa ou adiada.

Synflorix não deve, em circunstância alguma, ser administrado por via intravascular ou intradérmica. Não existe informação disponível sobre a administração de Synflorix por via subcutânea.

Tal como com outras vacinas administradas por via intramuscular, Synflorix deve ser administrado com precaução a indivíduos com trombocitopenia ou qualquer perturbação da coagulação, dada a possibilidade de ocorrência de hemorragia nestes indivíduos, após administração por via intramuscular.

As recomendações oficiais sobre a imunização contra a difteria, tétano e *Haemophilus influenzae* tipo b devem ser também seguidas.

Existe evidência insuficiente que Synflorix confere protecção contra serotipos do pneumococos não incluídos na vacina ou contra o *Haemophilus influenzae* não tipável. Synflorix não confere protecção contra outros microorganismos.

Tal como com qualquer vacina, Synflorix pode não proteger todos os indivíduos vacinados contra a doença pneumocócica invasiva ou otite média causadas pelos serotipos da vacina. A protecção contra a otite média causada por serotipos do pneumococos da vacina é esperada ser substancialmente inferior à protecção contra a doença pneumocócica invasiva. Adicionalmente, como a otite média é causada por muitos microorganismos para além dos serotipos de *Streptococcus pneumoniae* presentes na vacina, é de esperar que a protecção global contra a otite média aguda seja limitada. (ver secção 5.1)

Em ensaios clínicos, Synflorix conferiu uma resposta imunitária a todos os 10 serotipos incluídos na vacina, mas a magnitude de resposta variou entre os serotipos. A resposta imunitária funcional aos serotipos 1 e 5 foi inferior em magnitude à resposta contra todos os outros serotipos da vacina. Desconhece-se se esta resposta imunitária funcional inferior contra os serotipos 1 e 5 irá resultar numa eficácia protectora inferior contra a doença invasiva ou otite média causadas por estes serotipos (ver secção 5.1).

Synflorix está indicado para administração em crianças a partir das 6 semanas até aos 2 anos de idade. As crianças devem receber o esquema de doses de Synflorix adequado às suas idades na altura que iniciam a série de vacinação (ver secção 4.2). Não está ainda disponível informação de segurança e imunogenicidade em crianças acima dos 2 anos de idade.

A resposta imunitária conferida após a administração de duas doses de Synflorix em crianças dos 12-23 meses de idade é comparável à resposta conferida após a administração de três doses em lactentes (ver secção 5.1). A resposta imunitária à dose de reforço após a administração de duas doses em crianças dos 12-23 meses de idade não foi avaliada, mas pode ser necessária a dose de reforço para assegurar uma protecção individual óptima.

Contudo, um esquema de 2 doses em crianças dos 12-23 meses de idade com um risco elevado para a doença pneumocócica (tais como, crianças com drepanocitose, asplenia, infecção por VIH, doenças crónicas ou que estejam imunocomprometidas) pode não ser suficiente para conferir uma protecção óptima. Nestas crianças, deve ser administrada ≥ 2 anos de idade uma vacina pneumocócica polissacárida 23-valente, quando recomendado. O intervalo entre a vacina pneumocócica conjugada (Synflorix) e a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente não deve ser inferior a 8 semanas. Não existe informação disponível que indique se a administração da vacina pneumocócica polissacárida em crianças primo-imunizadas com Synflorix possa originar uma resposta diminuída a doses adicionais de pneumococos polissacáridos ou vacina pneumocócica conjugada.

Não está disponível informação de segurança e de imunogenicidade em crianças com risco aumentado para infecções por pneumococos (drepanocitose, disfunção esplénica congénita ou adquirida, infecção por VIH, doença maligna, síndrome nefrótico).

As crianças com resposta imunitária diminuída, quer devido à utilização de terapêutica imunossupressora, anomalia genética, infecção por VIH ou por outra causa, podem ter uma resposta de anticorpos reduzida à vacinação.

A administração profiláctica de antipiréticos antes ou imediatamente após a administração da vacina pode diminuir a incidência e a intensidade das reacções febris após a vacinação. Contudo, dados sugerem que a utilização do paracetamol pode diminuir a resposta imunitária a Synflorix. A relevância clínica desta observação, bem como o impacto de outros antipiréticos para além do paracetamol na resposta imunitária ao Synflorix permanece desconhecida

A utilização de medicamentos antipiréticos profiláticos é recomendada:

- em todas as crianças que irão receber Synflorix simultaneamente com vacinas contendo a tosse convulsa de célula completa, devido à taxa superior de reacções febris (ver secção 4.8).
 - em crianças com crises convulsivas ou com antecedentes de convulsões febris.
- O tratamento antipirético deve ser iniciado de acordo com as recomendações de tratamento locais.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Utilização com outras vacinas

Synflorix pode ser administrado concomitantemente com qualquer uma das seguintes vacinas monovalentes ou combinadas [incluindo DTPa-HBV-IPV/Hib e DTPw-HBV/Hib]: vacina contra a difteria-tétano-tosse convulsa acelular (DTPa), vacina contra a hepatite B (HBV), vacina contra a poliomielite inactivada (IPV), vacina contra o *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacina contra a difteria-tétano-tosse convulsa de célula completa (DTPw), vacina contra o sarampo-papeira-rubéola (MMR), vacina contra a varicela (V), vacina meningocócica do serogrupo C conjugada (conjugados CRM₁₉₇ e TT), vacina contra a poliomielite oral (OPV) e vacina contra o rotavírus oral. As diferentes vacinas injectáveis devem ser sempre administradas em locais de injeção diferentes.

Os ensaios clínicos demonstraram que a resposta imunitária e o perfil de segurança das vacinas administradas concomitantemente não foram afectados, com a excepção da resposta ao vírus da poliomielite tipo 2, para o qual foram observados resultados inconsistentes nos diferentes estudos (a seroprotecção variou de 78% a 100%). A relevância clínica desta observação não é conhecida. Não foi observada interferência negativa com as vacinas meningocócica do serogrupo C conjugada independentemente da proteína transportadora (conjugados CRM₁₉₇ e TT). Foi observado aumento da resposta de anticorpos aos antígenos do conjugado Hib-TT, da difteria e do tétano.

Utilização com medicamentos imunossupressores sistémicos

Tal como com outras vacinas, pode ser esperado que os doentes sob tratamento imunossupressor possam não obter uma resposta adequada.

Utilização com a administração profilática de antipiréticos

Ver secção 4.4.

4.6 Gravidez e aleitamento

Synflorix não se destina a ser administrado em adultos. Não existe informação disponível no ser humano sobre o uso durante a gravidez ou aleitamento nem estudos de reprodução em animais.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os ensaios clínicos envolveram a administração de 12879 doses de Synflorix a 4595 crianças saudáveis como vacinação primária. Foram ainda administradas a 3870 crianças uma dose de reforço de Synflorix no segundo ano de vida. Em todos os ensaios clínicos, Synflorix foi administrado concomitantemente com as vacinas recomendadas na infância.

As reacções adversas mais frequentemente observadas após a vacinação primária foram rubor no local da injeção e irritabilidade, que ocorreram após 38,3% e 52,3% de todas as doses, respectivamente. A maioria destas reacções foi de gravidade ligeira a moderada e de curta duração.

Não foi observado um aumento na incidência e gravidade das reacções adversas com as doses subsequentes à série de vacinação primária.

Foi descrito um aumento na reactogenicidade após a vacinação de reforço, comparativamente às doses do esquema de vacinação primária com Synflorix.

A reactogenicidade foi superior nas crianças que receberam concomitantemente vacinas contendo a tosse convulsa de célula completa. Num ensaio clínico, as crianças receberam Synflorix (N=603) ou Prevenar 7-valente (N=203) concomitantemente com a vacina contendo DTPw. Após o esquema de vacinação primária, foi descrito febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ e $> 39^{\circ}\text{C}$, respectivamente, em 86,1% e 14,7% das crianças que receberam Synflorix e em 82,9% e 11,6% das crianças vacinadas com Prevenar 7-valente.

Em ensaios clínicos comparativos, a incidência dos acontecimentos adversos locais e gerais descritos nas 4 semanas após cada dose de vacina foi dentro do mesmo intervalo que após a vacinação com Prevenar 7-valente.

As reacções adversas (após a imunização primária ou dose de reforço) consideradas como sendo pelo menos possivelmente relacionadas com a vacinação foram classificadas por frequência.

As frequências são descritas como:

| | |
|-------------------|---------------------------------|
| Muito frequentes: | ($\geq 1/10$) |
| Frequentes: | ($\geq 1/100$, $< 1/10$) |
| Pouco frequentes: | ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) |
| Raros: | ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) |

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: sonolência

Raros: convulsões febris e não febris

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequentes: apneia em lactentes muito prematuros (≤ 28 semanas de gestação) (ver secção 4.4)

Doenças gastrointestinais

Pouco frequentes: diarreia, vômitos

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas

Raros: erupções cutâneas, urticária

Doenças do metabolismo e da nutrição

Muito frequentes: perda de apetite

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: dor, rubor, inchaço no local da injeção, febre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$, rectal)

Frequentes: endurecimento no local de injeção, febre ($> 39^{\circ}\text{C}$, rectal)

Pouco frequentes: hematoma, hemorragia e nódulo no local de injeção, febre ($> 40^{\circ}\text{C}$, rectal)*

Doenças do sistema imunitário

Raros: reacções alérgicas (tais como dermatite alérgica, dermatite atópica, eczema)

Perturbações do foro psiquiátrico

Muito frequentes: irritabilidade

Pouco frequentes: choro não habitual

*descrito após a vacinação de reforço

4.9 Sobredosagem

Não foram descritos casos de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: vacinas pneumocócicas, código ATC: J07AL52

Informação epidemiológica

Os 10 serotipos do pneumococos incluídos nesta vacina representam a maioria dos serotipos causadores de doença na Europa, cobrindo aproximadamente 56% a 90% da doença pneumocócica invasiva (DPI) em crianças < 5 anos de idade. Nesta faixa etária, os serotipos 1, 5 e 7F contabilizam 3,3% a 24,1% da DPI, dependendo do país e período de tempo estudados.

A otite média aguda (OMA) é uma doença frequente na infância com diferentes etiologias. As bactérias podem ser responsáveis por 60-70% dos episódios clínicos de OMA. Os *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenza* não tipável (NTHi) são mundialmente a causa mais frequente da OMA por bactérias.

1. Doença pneumocócica invasiva (que inclui sépsis, meningite, pneumonia bacteriêmica, bacteriemia)

A eficácia protectora de Synflorix contra a DPI não foi avaliada. Conforme recomendado pela OMS, a avaliação da eficácia potencial contra a DPI foi baseada na comparação das respostas imunitárias aos sete serotipos comuns entre Synflorix e outra vacina pneumocócica conjugada, para a qual a eficácia protectora foi anteriormente avaliada (i.e. Prevenar 7-valente). Foram também medidas as respostas imunológicas aos três serotipos adicionais de Synflorix.

Num ensaio clínico de comparação directa com Prevenar 7-valente, foi demonstrada a não inferioridade da resposta imunológica a Synflorix medida por ELISA para todos os serotipos, excepto para o 6B e 23F (limite superior do IC 96,5% relativo à diferença entre os grupos >10%) (Tabela 1). Para os serotipos 6B e 23F, respectivamente, 65,9% e 81,4% dos lactentes 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 de Prevenar 7-valente. Não se conhece a relevância clínica destas diferenças.

A percentagem de indivíduos vacinados que atingiram o limite para os três serotipos adicionais de Synflorix (1, 5 e 7F) foi respectivamente 97,3%, 99,0% e 99,5% e foi pelo menos tão boa como a resposta agregada de Prevenar 7-valente contra os 7 serotipos comuns (95,8%).

Tabela 1: Análise comparativa entre Prevenar 7-valente e Synflorix em percentagem de indivíduos com concentrações de anticorpos $\geq 0,20$ µg/ml, um mês após a dose 3

| Anticorpo | SYNFLORIX | | PREVENAR 7-VALENTE | | Diferença na % $\geq 0,20$ µg/ml (PREVENAR 7-VALENTE menos SYNFLORIX) | | |
|-----------|-----------|------|--------------------|------|--|----------|-------|
| | N | % | N | % | % | IC 96.5% | |
| Anti-4 | 1106 | 97,1 | 373 | 100 | 2,89 | 1,71 | 4,16 |
| Anti-6B | 1100 | 65,9 | 372 | 79,0 | 13,12 | 7,53 | 18,28 |
| Anti-9V | 1103 | 98,1 | 374 | 99,5 | 1,37 | -0,28 | 2,56 |
| Anti-14 | 1100 | 99,5 | 374 | 99,5 | -0,08 | -1,66 | 0,71 |
| Anti-18C | 1102 | 96,0 | 374 | 98,9 | 2,92 | 0,88 | 4,57 |
| Anti-19F | 1104 | 95,4 | 375 | 99,2 | 3,83 | 1,87 | 5,50 |
| Anti-23F | 1102 | 81,4 | 374 | 94,1 | 12,72 | 8,89 | 16,13 |

As Concentrações Médias Geométricas (*Geometric Mean Concentrations* - GMC) de anticorpos após a primovacinação conferidas por Synflorix contra os sete serotipos comuns foram inferiores às conferidas por Prevenar 7-valente. As GMC antes da dose de reforço (8 a 12 meses após a última dose da primovacinação) foram no geral idênticas para as duas vacinas. Após a dose de reforço, as GMC conferidas por Synflorix foram inferiores para a maioria dos serotipos comuns com Prevenar 7-valente.

No mesmo ensaio clínico, Synflorix demonstrou gerar anticorpos funcionais contra todos os serotipos da vacina. Para cada um dos sete serotipos comuns, 87,7% a 100% dos indivíduos vacinados com Synflorix, e 92,1 a 100% dos indivíduos vacinados com Prevenar 7 valente atingiram títulos OPA ≥ 8 , um mês após a terceira dose. A diferença entre ambas as vacinas em termos de percentagem de indivíduos com títulos OPA ≥ 8 foi $< 5\%$ para todos os serotipos comuns, incluindo o 6B e 23F. Após a imunização primária e de reforço, os Títulos Médios Geométricos (*Geometric Mean Titres* - GMT) de anticorpos OPA conferidos por Synflorix foram inferiores aos obtidos por Prevenar 7-valente para os sete serotipos comuns, excepto para o serotipo 19F.

Para os serotipos 1, 5 e 7F, as percentagens de indivíduos vacinados com Synflorix que atingiram títulos OPA ≥ 8 foram, respectivamente, 65,7%, 90,9% e 99,6% após o esquema de vacinação primária e 91,0%, 96,3% e 100% após a dose de reforço. A resposta OPA para os serotipos 1 e 5 foi inferior em magnitude, relativamente à resposta para cada um dos outros serotipos. As implicações deste achado para a eficácia protectora não são conhecidas. A resposta para o serotipo 7F foi no mesmo intervalo que a dos sete serotipos comuns às duas vacinas.

A administração da quarta dose (dose de reforço) no segundo ano de vida conferiu uma resposta de anticorpos anamnésica, medida por ELISA e OPA, para os 10 serotipos incluídos na vacina, demonstrando a indução de memória imunológica após o esquema de vacinação primária de 3 doses.

2. Otite média aguda (OMA)

Num ensaio clínico de grande escala, duplamente cego e aleatorizado de eficácia para a otite média por pneumococos (POET - *Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial*), realizado na República Checa e Eslováquia, 4968 lactentes receberam a vacina em investigação 11 valente (11Pn-PD) que continha os 10 serotipos de Synflorix (juntamente com o serotipo 3 para o qual não foi demonstrada eficácia) ou uma vacina controlo (vacina contra a hepatite A), de acordo com o esquema de vacinação 3, 4, 5 e 12-15 meses.

A eficácia da vacina 11Pn-PD contra a primeira ocorrência de um episódio de OMA por um serotipo da vacina foi de 52,6% (IC 95%: 35,0;65,5). A eficácia específica por serotipo contra o primeiro episódio de OMA foi demonstrada para os serotipos 6B (86,5%, IC 95%: 54,9;96,0), 14 (94,8%, IC 95%: 61,0;99,3), 19F (43,3%, IC 95%: 6,3;65,4) e 23F (70,8%, IC 95%: 20,8;89,2). Para os outros serotipos da vacina, o número de casos de OMA foi demasiado limitado para permitir que seja retirada qualquer conclusão sobre a eficácia. A eficácia contra qualquer episódio de OMA devido a qualquer serotipo do pneumococos foi de 51,5 (IC 95%: 36,8;62,9). Neste ensaio clínico, não foi observado um aumento na incidência de OMA devido a outros patogénios bacterianos ou serotipos não incluídos na vacina. A eficácia da vacina estimada contra qualquer episódio clínico de otite média, independentemente da etiologia, foi de 33,6% (IC 95%: 20,8;44,3).

Com base na ligação imunológica da resposta funcional da vacina (OPA) de Synflorix com a da formulação 11 valente administrada no POET, é esperado que Synflorix confira eficácia protectora idêntica contra a OMA pneumocócica.

3. Dados de imunogenicidade adicionais

Num total de oitos ensaios clínicos, realizados em vários países da Europa, Chile e Filipinas, a imunogenicidade de Synflorix foi avaliada após a série de vacinação primária de três doses (N=3089) de acordo com os diferentes esquemas de vacinação (6-10-14 semanas, 2-3-4, 3-4-5 ou 2-4-6 meses de

idade). A quarta dose (dose de reforço) foi administrada a 1976 indivíduos em seis ensaios clínicos. No geral, foram observadas respostas comparáveis às vacinas para os diferentes esquemas, embora respostas imunitárias um pouco superiores foram verificadas para o esquema de 2-4-6 meses.

Adicionalmente ao esquema primário de 3 doses, a imunogenicidade de Synflorix foi avaliada num esquema de vacinação primário de 2 doses em indivíduos com menos de 6 meses de idade. Apesar de não ter ocorrido um impacto significativo nos indivíduos com concentrações de anticorpos $\geq 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ (ELISA), foi observada uma percentagem inferior de indivíduos com títulos OPA ≥ 8 para alguns serotipos nos indivíduos primo-imunizados com 2 doses, comparativamente aos indivíduos primo-imunizados com 3 doses. No global, os GMC de anticorpos por ELISA e os GMT por OPA após a primo-vacinação foram inferiores no grupo primo-vacinado com 2 doses, tal como a persistência da resposta imunitária até à dose de reforço aos 11 meses de idade. Em ambos os esquemas, foi observada uma resposta à dose de reforço indicativa da primo-imunização imunológica, embora as percentagens inferiores dos indivíduos com títulos OPA ≥ 8 serem ainda observadas no esquema de 2 doses para alguns serotipos. A consequência clínica das respostas imunológicas inferiores observadas após a vacinação primária e de reforço com o esquema primário de duas doses não é conhecida. O esquema de vacinação primária de 3 doses é recomendado para assegurar uma protecção óptima.

Um ensaio clínico avaliou a vacinação em crianças com 7-11 meses de idade e com 12-23 meses de idade. No grupo dos 7-11 meses de idade, as crianças receberam 2 doses na primo-vacinação, seguidas de uma dose de reforço no segundo ano de vida. Nesta faixa etária, a resposta imunológica após a dose de reforço de Synflorix foi no geral semelhante à observada após a dose de reforço nos lactentes primo-imunizados com 3 doses abaixo dos 6 meses de idade.

A resposta imunitária conferida após as duas doses de Synflorix em crianças dos 12-23 meses de idade foi comparável à resposta conferida após as três doses em lactentes, excepto para o 18C e 19F para os quais a resposta foi superior nas crianças dos 12-23 meses de idade. Não foi estabelecida a necessidade de uma dose de reforço após as duas doses em crianças com 12-23 meses de idade.

Não foi investigada a persistência de anticorpos a longo prazo após as séries de primo-vacinação em lactentes seguidas de dose de reforço ou após a primo-imunização com duas doses em crianças mais velhas.

Num ensaio clínico, foi demonstrado que Synflorix pode ser administrado com segurança como dose de reforço no segundo ano de vida a crianças que receberam as 3 doses da primo-vacinação com Prevenar 7-valente. Este ensaio clínico demonstrou que a resposta imunitária contra os 7 serotipos comuns foi comparável à conferida pela dose de reforço de Prevenar 7-valente. Contudo, as crianças que recebem Prevenar 7-valente para a série de primo-vacinação não irão estar primo-imunizadas contra os serotipos adicionais incluídos em Synflorix (1, 5 e 7F). Por conseguinte, o grau e a duração de protecção contra a doença pneumocócica invasiva e otite média devido a estes três serotipos em crianças desta faixa etária após uma dose única de Synflorix não podem ser previsíveis.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A avaliação das propriedades farmacocinéticas não é requerida para as vacinas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos com a formulação a vacina 11-valente, representativa de Synflorix, não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única e dose repetida.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Cloreto de sódio
Água para preparações injectáveis

Para adjuvante, ver secção 2.

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos

Após a primeira abertura do frasco para injectáveis multidose, é recomendada a administração imediata. Se não for administrada imediatamente, a vacina deve ser conservada no frigorífico (2°C – 8°C). Se não for administrada no prazo de 6 horas deve ser eliminada.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

1 ml de suspensão em frasco para injectáveis (vidro tipo I) com uma rolha (borracha butílica) para 2 doses. Embalagens de 100.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Poderá observar-se um depósito branco fino com um sobrenadante incolor límpido, com o armazenamento do frasco para injectáveis. Isto não constitui um sinal de deterioração.

Antes da administração, o conteúdo do frasco para injectáveis deve ser visualmente inspeccionado antes e após agitação, para detecção de partículas estranhas e/ou alteração do aspecto físico. Rejeitar a vacina na eventualidade de se observar uma destas situações.

Antes de ser administrada, a vacina deve atingir a temperatura ambiente.

A vacina deve ser bem agitada antes da administração.

Quando for utilizado um frasco para injectáveis multidose, cada dose de 0,5 ml deve ser retirada usando uma agulha e seringa estéreis; devem ser tomadas precauções para evitar a contaminação do conteúdo.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Bélgica

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES DAS SUBSTÂNCIAS ACTIVAS DE ORIGEM BIOLÓGICA E TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

A FABRICANTES DAS SUBSTÂNCIAS ACTIVAS DE ORIGEM BIOLÓGICA E TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes das substâncias activas de origem biológica

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

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
89, rue de l'Institut
BE-1330 Rixensart
Bélgica

GlaxoSmithKline Biologicals Kft.
HU-2100 Gödöllő
Táncsics Mihály út 82.
Hungria

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
89, rue de l'Institut
BE-1330 Rixensart
Bélgica

B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento sujeito a receita médica.

• **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Não aplicável.

• **OUTRAS CONDIÇÕES**

Sistema de farmacovigilância

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve assegurar que o sistema de farmacovigilância, tal como descrito na versão 3 apresentada no Módulo 1.8.1 do pedido de Autorização de Introdução no Mercado, está implementado e em funcionamento antes e enquanto o produto estiver no mercado.

Plano de Gestão do Risco

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado compromete-se a efectuar os estudos e as actividades de farmacovigilância adicionais detalhadas no Plano de Farmacovigilância, tal como acordado na versão 3 do Plano de Gestão do Risco (PGR) apresentado no Módulo 1.8.2 do pedido de Autorização de Introdução no Mercado, assim como todas as actualizações subsequentes do PGR acordadas pelo CHMP.

De acordo com a Norma Orientadora do CHMP sobre Sistemas de Gestão do Risco para medicamentos de uso humano, o PGR actualizado deve ser submetido ao mesmo tempo que o Relatório Periódico de Segurança (RPS) seguinte.

Além disso, deve ser submetido um PGR actualizado

- Quando for recebida nova informação que possa ter impacto nas actuais Especificações de Segurança, no Plano de Farmacovigilância ou nas actividades de minimização do risco
- No período de 60 dias após ter sido atingido um objectivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco)
- A pedido da EMEA

Libertação oficial do lote: nos termos do artigo 114.º da Directiva 2001/83/EC, com as alterações que lhe foram introduzidas, a libertação oficial do lote será feita por um laboratório estatal ou um laboratório designado para esse efeito.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
CARTONAGEM DA SERINGA PRÉ-CHEIA COM OU SEM AGULHA, EMBALAGEM DE
1, 10**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Synflorix suspensão injectável em seringa pré-cheia
Vacina pneumocócica polissacárida conjugada (adsorvida)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada dose de 0,5 ml contém 1 micrograma de polissacárido para os serotipos 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 e 23F e 3 microgramas para os serotipos 4, 18C e 19F.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cloreto de sódio
Água para preparações injectáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão injectável

1 seringa pré-cheia
1 dose (0,5 ml)

10 seringas pré-cheias
10 doses (0,5 ml)

1 seringa pré-cheia + 1 agulha
1 dose (0,5 ml)

10 seringas pré-cheias + 10 agulhas
10 x 1 dose (0,5 ml)

1 seringa pré-cheia + 2 agulhas
1 dose (0,5 ml)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via intramuscular
Antes de ser administrada, a vacina deve atingir a temperatura ambiente
Agitar antes de administrar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar de acordo com os requisitos locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/0/00/000/000 – embalagem de 1 sem agulha
EU/0/00/000/000 – embalagem de 10 sem agulha
EU/0/00/000/000 – embalagem de 1 com 1 agulha
EU/0/00/000/000 – embalagem de 10 com 10 agulhas
EU/0/00/000/000 – embalagem de 1 com 2 agulhas

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Synflorix suspensão injectável em seringa pré-cheia
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 dose (0,5 ml)

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
CARTONAGEM DO FRASCO PARA INJECTÁVEIS, EMBALAGEM DE 1, 10, 100**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Synflorix suspensão injectável
Vacina pneumocócica polissacárida conjugada (adsorvida)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada dose de 0,5 ml contém 1 micrograma de polissacárido para os serotipos 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 e 23F e 3 microgramas para os serotipos 4, 18C e 19F.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cloreto de sódio
Água para preparações injectáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão injectável

1 frasco para injectáveis
1 dose (0,5 ml)

10 frascos para injectáveis
10 x 1 dose (0,5 ml)

100 frascos para injectáveis
100 x 1 dose (0,5 ml)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via intramuscular
Antes de ser administrada, a vacina deve atingir a temperatura ambiente
Agitar antes de administrar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar de acordo com os requisitos locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/0/00/000/000 – embalagem de 1
EU/0/00/000/000 – embalagem de 10
EU/0/00/000/000 – embalagem de 100

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
RÓTULO DO FRASCO PARA INJECTÁVEIS**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Synflorix suspensão injectável
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 dose (0,5 ml)

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
FRASCO PARA INJECTÁVEIS MULTIDOSE (2 DOSES), EMBALAGEM DE 100**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Synflorix suspensão injectável em recipiente multidose
Vacina pneumocócica polissacárida conjugada (adsorvida)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada dose de 0,5 ml contém 1 micrograma de polissacárido para os serotipos 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 e 23F e 3 microgramas para os serotipos 4, 18C e 19F.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cloreto de sódio
Água para preparações injectáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão injectável

100 frascos para injectáveis MULTIDOSE (2 doses por frasco para injectáveis – 0,5 ml por dose)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via intramuscular
Antes de ser administrada, a vacina deve atingir a temperatura ambiente
Agitar antes de administrar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

Não congelar

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz

Dever administrado no prazo de 6 horas após a primeira abertura do frasco para injectáveis

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar de acordo com os requisitos locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/0/00/000/000

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
RÓTULO DO FRASCO PARA INJECTÁVEIS MULTIDOSE (2 DOSES)**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Synflorix injectável
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2 doses (0,5 ml por dose)

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Synflorix suspensão injectável em seringa pré-cheia Vacina pneumocócica polissacárida conjugada (adsorvida)

Leia atentamente este folheto antes da vacina ser administrada à criança.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Esta vacina foi receitada para a criança. Não deve dá-la a outros.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Synflorix e para que é utilizado
2. Antes de Synflorix ser administrado à criança
3. Como é administrado Synflorix
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Synflorix
6. Outras informações

1. O QUE É SYNFLORIX E PARA QUE É UTILIZADO

Synflorix é uma vacina pneumocócica conjugada. O seu médico ou enfermeiro irão administrar uma injeção à criança com esta vacina.

É utilizada para ajudar a proteger a criança a partir das 6 semanas até aos 2 anos de idade contra:

uma bactéria denominada “Streptococcus pneumoniae”. Esta bactéria pode causar doenças graves, incluindo meningite, sépsis ou bacteriemia (bactéria na corrente sanguínea) ou infecção do ouvido e pneumonia.

Como funciona a vacina

Synflorix ajuda o organismo a produzir os seus próprios anticorpos. Os anticorpos formam uma parte do sistema imunitário que irá proteger a criança contra estas doenças.

2. ANTES DE SYNFLORIX SER ADMINISTRADO À CRIANÇA

Synflorix não deve ser administrado se:

- a criança alguma vez manifestou uma reacção alérgica (tem hipersensibilidade) à substância activa ou a qualquer outro componente desta vacina (listados na Secção 6). Os sinais de uma reacção alérgica podem incluir erupções cutâneas com comichão, dificuldade em respirar e inchaço da face ou língua.
- a criança tem uma infecção grave com temperatura elevada (acima de 38°C). Se isto se aplicar à criança, então a administração da vacina será adiada até a criança se sentir melhor. Uma infecção ligeira, como uma constipação, não deve constituir um problema. No entanto, consulte primeiro o seu médico.

Synflorix não deve ser administrado à criança, se alguma das situações acima mencionadas se aplicar a ela. Se não tem a certeza, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de Synflorix ser administrado à criança.

Tome especial cuidado com Synflorix:

Antes da administração desta vacina, confirme com o seu médico ou farmacêutico se:

- a criança tem um problema hemorrágico ou faz nódos negros com facilidade.

Tal como com todas as vacinas, Synflorix poderá não proteger totalmente todas as crianças vacinadas.

Synflorix irá apenas proteger contra as infecções causadas pela bactéria para a qual a vacina foi desenvolvida.

As crianças com um sistema imunitário enfraquecido (tal como, devido à infecção por VIH) podem não obter um benefício total de Synflorix.

Se não tem a certeza, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de Synflorix ser administrado.

Ao utilizar com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se a criança estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica ou se a criança recebeu recentemente qualquer outra vacina. Synflorix pode não funcionar tão bem, se a criança estiver a tomar medicamentos que afectem o sistema imunitário a combater uma infecção.

Synflorix pode ser administrado ao mesmo tempo que as outras vacinas da infância, tais como vacinas contra difteria, tétano, tosse convulsa (pertussis), *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielite oral ou inactivada, hepatite B, sarampo-papeira-rubéola, varicela, rotavírus oral, bem como, vacinas meningocócica conjugada do serogrupo C. Para cada vacina será usado um local de injeção diferente.

O seu médico poderá pedir-lhe para dar paracetamol à criança, ou outro medicamento para baixar a febre, antes de Synflorix ser administrado. Isto irá ajudar a diminuir alguns efeitos secundários de Synflorix. Contudo, se a criança tomar paracetamol, a sua protecção contra a doença pneumocócica pode não ser tão boa.

Informações importantes sobre alguns componentes de Synflorix

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, pelo que é praticamente “isento de sódio”.

3. COMO É ADMINISTRADO SYNFLORIX

Como a vacina é administrada

Synflorix é sempre administrado por injeção no músculo. Normalmente é administrado na coxa ou na parte superior do braço.

Quanto é administrado

Normalmente, irá ser administrado à criança um esquema de 3 injeções (doses) de acordo com as recomendações oficiais, ou poderá ser utilizado um esquema alternativo pelo profissional de saúde. É importante seguir as instruções do médico ou enfermeiro para completar o esquema de injeções (doses).

- Cada injeção (dose) será administrada com pelo menos um mês de intervalo.
- A primeira injeção (dose) pode ser administrada a partir das 6 semanas de idade, em diante.
- Se forem necessárias injeções adicionais (doses de reforço), o médico irá informar. Será informado(a) de quando a criança deve regressar para a injeção (dose) seguinte.

Aos lactentes entre os 7 a 11 meses de idade serão administradas 2 injeções (dose). Cada injeção será administrada com pelo menos um mês de intervalo. No segundo ano de vida irá ser administrada uma terceira injeção (dose), com pelo menos dois meses de intervalo.

Às crianças entre os 12 a 23 meses de idade serão administradas 2 injeções (dose). Cada injeção será administrada com pelo menos dois meses de intervalo.

Caso a criança falte a uma injeção (dose)

Caso a criança falte a uma injeção (dose), é importante que marque outra consulta. Para o seu médico aconselhar sobre quais as medidas que serão necessárias tomar para proteger a criança.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Synflorix pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. Os seguintes efeitos secundários podem ocorrer com este medicamento:

Muito frequentes (estes podem ocorrer com mais de 1 em 10 doses de vacina)

- dor, vermelhidão e inchaço no local da injeção
- temperatura elevada de 38°C ou superior (febre)
- sensação de sonolência
- sensação de irritabilidade
- perda de apetite.

Frequentes (estes podem ocorrer até 1 em 10 doses de vacina)

- endurecimento no local da injeção.

Pouco frequentes (estes podem ocorrer até 1 em 100 doses de vacina)

- coágulo sanguíneo, hemorragia ou um pequeno nódulo no local da injeção
- diarreia ou sensação de má-disposição (vómitos)
- choro não habitual.
- paragens temporárias na respiração (apneia) se a criança nasceu muito prematuramente (antes ou às 28 semanas de gravidez).

Raros (estes podem ocorrer até 1 em 1000 doses de vacina)

- convulsões sem temperatura ou devido a temperatura elevada (febre)
- erupções cutâneas, urticária, reacções alérgicas, tais como erupções cutâneas ou alergias.

As doses de reforço de Synflorix podem aumentar o risco de efeitos secundários.

Nos recém-nascidos que nasceram muito prematuramente (antes ou às 28 semanas de gestação) podem ocorrer falhas mais longas que o normal entre respirações, 2-3 dias após a vacinação

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR SYNFLORIX

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

- Não utilize Synflorix após o prazo de validade impresso na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
- Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
- Não congelar.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Synflorix

- As substâncias activas são:
1 dose (0,5 ml) contém:

| | |
|---|---------------|
| Polissacárido do serotipo 1 do pneumococos ^{1,2} | 1 micrograma |
| Polissacárido do serotipo 4 do pneumococos ^{1,2} | 3 microgramas |
| Polissacárido do serotipo 5 do pneumococos ^{1,2} | 1 micrograma |
| Polissacárido do serotipo 6B do pneumococos ^{1,2} | 1 micrograma |
| Polissacárido do serotipo 7F do pneumococos ^{1,2} | 1 micrograma |
| Polissacárido do serotipo 9V do pneumococos ^{1,2} | 1 micrograma |
| Polissacárido do serotipo 14 do pneumococos ^{1,2} | 1 micrograma |
| Polissacárido do serotipo 18C do pneumococos ^{1,3} | 3 microgramas |
| Polissacárido do serotipo 19F do pneumococos ^{1,4} | 3 microgramas |
| Polissacárido do serotipo 23F do pneumococos ^{1,2} | 1 micrograma |

| | |
|--|---------------------------------|
| ¹ adsorvido em fosfato de alumínio | 0,5 miligramas Al ³⁺ |
| ² conjugado com a proteína D (derivada do <i>Haemophilus influenzae</i> não tipável), proteína transportadora | 9-16 microgramas |
| ³ conjugado com o toxóide do tétano, proteína transportadora | 5-10 microgramas |
| ⁴ conjugado com o toxóide da difteria, proteína transportadora | 3-6 microgramas |

- Os outros componentes são: cloreto de sódio e água para preparações injectáveis.

Qual o aspecto de Synflorix e conteúdo da embalagem

- Suspensão injectável em seringa pré-cheia.
- Synflorix é uma suspensão branca turva.
- Synflorix está disponível em seringas pré-cheias, com ou sem agulhas, em embalagens de 1 ou 10.
- É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

Luxembourg/Luxemburg
GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 2 22 00 11 11
gsk.czmail@gsk.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
info@glaxosmithkline.dk

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel: + 49 (0)89 360448701
produkt.info@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: +372 667 6900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: +354-530 3700

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel:+ 39 04 59 21 81 11

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36-1-2255300

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 69 38 100
ninfo@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 1 970 75-0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Commercial Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (22) 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) SRL
Tel: + 40 (0)21 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)808 100 9997
customercontactuk@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel. +370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Este folheto foi aprovado pela última vez em { MM/AAAA }

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais de saúde:

Poderá observar-se um depósito branco fino com um sobrenadante incolor límpido, com o armazenamento da seringa pré-cheia. Isto não constitui um sinal de deterioração.

Antes da administração, o conteúdo da seringa pré-cheia deve ser visualmente inspeccionado antes e após agitação, para deteção de partículas estranhas e/ou alteração do aspecto físico. Rejeitar a vacina na eventualidade de se observar uma destas situações.

Antes de ser administrada, a vacina deve atingir a temperatura ambiente.

A vacina deve ser bem agitada antes da administração.

A vacina destina-se a ser administrada apenas por via intramuscular. Não administrar por via intravascular.

Se Synflorix for administrado concomitantemente com outras vacinas, devem ser usados diferentes locais de injeção.

Synflorix não deve ser misturado com outras vacinas. Se a dose da vacina for retirada para uma seringa para ser administrada, a agulha utilizada para a retirar deve ser substituída por uma agulha adequada a injeções intramusculares.

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

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Synflorix suspensão injectável

Vacina pneumocócica polissacárida conjugada (adsorvida)

Leia atentamente este folheto antes da vacina ser administrada à criança.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Esta vacina foi receitada para a criança. Não deve dá-la a outros.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Synflorix e para que é utilizado
2. Antes de Synflorix ser administrado à criança
3. Como é administrado Synflorix
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Synflorix
6. Outras informações

1. O QUE É SYNFLORIX E PARA QUE É UTILIZADO

Synflorix é uma vacina pneumocócica conjugada. O seu médico ou enfermeiro irão administrar uma injeção à criança com esta vacina.

É utilizada para ajudar a proteger a criança a partir das 6 semanas até aos 2 anos de idade contra:

uma bactéria denominada “Streptococcus pneumoniae”. Esta bactéria pode causar doenças graves, incluindo meningite, sépsis ou bacteriemia (bactéria na corrente sanguínea) ou infecção do ouvido e pneumonia.

Como funciona a vacina

Synflorix ajuda o organismo a produzir os seus próprios anticorpos. Os anticorpos formam uma parte do sistema imunitário que irá proteger a criança contra estas doenças.

2. ANTES DE SYNFLORIX SER ADMINISTRADO À CRIANÇA

Synflorix não deve ser administrado se:

- a criança alguma vez manifestou uma reacção alérgica (tem hipersensibilidade) à substância activa ou a qualquer outro componente desta vacina (listados na Secção 6). Os sinais de uma reacção alérgica podem incluir erupções cutâneas com comichão, dificuldade em respirar e inchaço da face ou língua.
- a criança tem uma infecção grave com temperatura elevada (acima de 38°C). Se isto se aplicar à criança, então a administração da vacina será adiada até a criança se sentir melhor. Uma infecção ligeira, como uma constipação, não deve constituir um problema. No entanto, consulte primeiro o seu médico.

Synflorix não deve ser administrado à criança, se alguma das situações acima mencionadas se aplicar a ela. Se não tem a certeza, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de Synflorix ser administrado à criança.

Tome especial cuidado com Synflorix:

Antes da administração desta vacina, confirme com o seu médico ou farmacêutico se:

- a criança tem um problema hemorrágico ou faz nódoas negras com facilidade.

Tal como com todas as vacinas, Synflorix poderá não proteger totalmente todas as crianças vacinadas.

Synflorix irá apenas proteger contra as infeções causadas pela bactéria para a qual a vacina foi desenvolvida.

As crianças com um sistema imunitário enfraquecido (tal como, devido à infecção por VIH) podem não obter um benefício total de Synflorix.

Se não tem a certeza, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de Synflorix ser administrado.

Ao utilizar com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se a criança estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica ou se a criança recebeu recentemente qualquer outra vacina. Synflorix pode não funcionar tão bem, se a criança estiver a tomar medicamentos que afectem o sistema imunitário a combater uma infecção.

Synflorix pode ser administrado ao mesmo tempo que as outras vacinas da infância, tais como vacinas contra difteria, tétano, tosse convulsa (pertussis), *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielite oral ou inactivada, hepatite B, sarampo-papeira-rubéola, varicela, rotavírus oral, bem como, vacinas meningocócica conjugada do serogrupo C. Para cada vacina será usado um local de injeção diferente.

O seu médico poderá pedir-lhe para dar paracetamol à criança, ou outro medicamento para baixar a febre, antes de Synflorix ser administrado. Isto irá ajudar a diminuir alguns efeitos secundários de Synflorix. Contudo, se a criança tomar paracetamol, a sua protecção contra a doença pneumocócica pode não ser tão boa.

Informações importantes sobre alguns componentes de Synflorix

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, pelo que é praticamente “isento de sódio”.

3. COMO É ADMINISTRADO SYNFLORIX

Como a vacina é administrada

Synflorix é sempre administrado por injeção no músculo. Normalmente é administrado na coxa ou na parte superior do braço superior.

Quanto é administrado

Normalmente, irá ser administrado à criança um esquema de 3 injeções (doses) de acordo com as recomendações oficiais, ou poderá ser utilizado um esquema alternativo pelo profissional de saúde. É importante seguir as instruções do médico ou enfermeiro para completar o esquema de injeções (doses).

- Cada injeção (dose) será administrada com pelo menos um mês de intervalo.
- A primeira injeção (dose) pode ser administrada a partir das 6 semanas de idade, em diante.
- Se forem necessárias injeções adicionais (doses de reforço), o médico irá informar. Será informado(a) de quando a criança deve regressar para a injeção (dose) seguinte.

Aos lactentes entre os 7 a 11 meses de idade serão administradas 2 injeções (dose). Cada injeção será administrada com pelo menos um mês de intervalo. No segundo ano de vida irá ser administrada uma terceira injeção (dose), com pelo menos dois meses de intervalo.

Às crianças entre os 12 a 23 meses de idade serão administradas 2 injeções (dose). Cada injeção será administrada com pelo menos dois meses de intervalo.

Caso a criança falte a uma injeção (dose)

Caso a criança falte a uma injeção (dose), é importante que marque outra consulta. Para o seu médico aconselhar sobre quais as medidas que serão necessárias tomar para proteger a criança.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Synflorix pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. Os seguintes efeitos secundários podem ocorrer com este medicamento:

Muito frequentes (estes podem ocorrer com mais de 1 em 10 doses de vacina)

- dor, vermelhidão e inchaço no local da injeção
- temperatura elevada de 38°C ou superior (febre)
- sensação de sonolência
- sensação de irritabilidade
- perda de apetite.

Frequentes (estes podem ocorrer até 1 em 10 doses de vacina)

- endurecimento no local da injeção.

Pouco frequentes (estes podem ocorrer até 1 em 100 doses de vacina)

- coágulo sanguíneo, hemorragia ou um pequeno nódulo no local da injeção
- diarreia ou sensação de má-disposição (vómitos)
- choro não habitual.
- paragens temporárias na respiração (apneia) se a criança nasceu muito prematuramente (antes ou às 28 semanas de gravidez).

Raros (estes podem ocorrer até 1 em 1000 doses de vacina)

- convulsões sem temperatura ou devido a temperatura elevada (febre)
- erupções cutâneas, urticária, reacções alérgicas, tais como erupções cutâneas ou alergias.

As doses de reforço de Synflorix podem aumentar o risco de efeitos secundários.

Nos recém-nascidos que nasceram muito prematuramente (antes ou às 28 semanas de gestação) podem ocorrer falhas mais longas que o normal entre respirações, 2-3 dias após a vacinação

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR SYNFLORIX

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

- Não utilize Synflorix após o prazo de validade impresso na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
- Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
- Não congelar.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Synflorix

- As substâncias activas são:
1 dose (0,5 ml) contém:

| | |
|---|---------------|
| Polissacárido do serotipo 1 do pneumococos ^{1,2} | 1 micrograma |
| Polissacárido do serotipo 4 do pneumococos ^{1,2} | 3 microgramas |
| Polissacárido do serotipo 5 do pneumococos ^{1,2} | 1 micrograma |
| Polissacárido do serotipo 6B do pneumococos ^{1,2} | 1 micrograma |
| Polissacárido do serotipo 7F do pneumococos ^{1,2} | 1 micrograma |
| Polissacárido do serotipo 9V do pneumococos ^{1,2} | 1 micrograma |
| Polissacárido do serotipo 14 do pneumococos ^{1,2} | 1 micrograma |
| Polissacárido do serotipo 18C do pneumococos ^{1,3} | 3 microgramas |
| Polissacárido do serotipo 19F do pneumococos ^{1,4} | 3 microgramas |
| Polissacárido do serotipo 23F do pneumococos ^{1,2} | 1 micrograma |

| | |
|--|---------------------------------|
| ¹ adsorvido em fosfato de alumínio | 0,5 miligramas Al ³⁺ |
| ² conjugado com a proteína D (derivada do <i>Haemophilus influenzae</i> não tipável), proteína transportadora | 9-16 microgramas |
| ³ conjugado com o toxóide do tétano, proteína transportadora | 5-10 microgramas |
| ⁴ conjugado com o toxóide da difteria, proteína transportadora | 3-6 microgramas |

- Os outros componentes são: cloreto de sódio e água para preparações injectáveis.

Qual o aspecto de Synflorix e conteúdo da embalagem

- Suspensão injectável.
- Synflorix é uma suspensão branca turva.
- Synflorix está disponível em frascos para injectáveis em embalagens de 1, 10 ou 100.
- É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

Luxembourg/Luxemburg
GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 2 22 00 11 11
gsk.czmail@gsk.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
info@glaxosmithkline.dk

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel: + 49 (0)89 360448701
produkt.info@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: +372 667 6900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: +354-530 3700

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel:+ 39 04 59 21 81 11

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36-1-2255300

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 69 38 100
ninfo@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 1 970 75-0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Commercial Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (22) 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) SRL
Tel: + 40 (0)21 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)808 100 9997
customercontactuk@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel. +370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Este folheto foi aprovado pela última vez em { MM/AAAA }

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais de saúde:

Poderá observar-se um depósito branco fino com um sobrenadante incolor límpido, com o armazenamento do frasco para injectáveis. Isto não constitui um sinal de deterioração.

Antes da administração, o conteúdo do frasco para injectáveis deve ser visualmente inspeccionado antes e após agitação, para detecção de partículas estranhas e/ou alteração do aspecto físico. Rejeitar a vacina na eventualidade de se observar uma destas situações.

Antes de ser administrada, a vacina deve atingir a temperatura ambiente.

A vacina deve ser bem agitada antes da administração.

A vacina destina-se a ser administrada apenas por via intramuscular. Não administrar por via intravascular.

Se Synflorix for administrado concomitantemente com outras vacinas, devem ser usados diferentes locais de injeção.

Synflorix não deve ser misturado com outras vacinas. Se a dose da vacina for retirada para uma seringa para ser administrada, a agulha utilizada para a retirar deve ser substituída por uma agulha adequada a injeções intramusculares.

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

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Synflorix suspensão injectável em recipiente multidose Vacina pneumocócica polissacárida conjugada (adsorvida)

Leia atentamente este folheto antes da vacina ser administrada à criança.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Esta vacina foi receitada para a criança. Não deve dá-la a outros.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Synflorix e para que é utilizado
2. Antes de Synflorix ser administrado à criança
3. Como é administrado Synflorix
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Synflorix
6. Outras informações

1. O QUE É SYNFLORIX E PARA QUE É UTILIZADO

Synflorix é uma vacina pneumocócica conjugada. O seu médico ou enfermeiro irão administrar uma injeção à criança com esta vacina.

É utilizada para ajudar a proteger a criança a partir das 6 semanas até aos 2 anos de idade contra:

uma bactéria denominada “Streptococcus pneumoniae”. Esta bactéria pode causar doenças graves, incluindo meningite, sépsis ou bacteriemia (bactéria na corrente sanguínea) ou infecção do ouvido e pneumonia.

Como funciona a vacina

Synflorix ajuda o organismo a produzir os seus próprios anticorpos. Os anticorpos formam uma parte do sistema imunitário que irá proteger a criança contra estas doenças.

2. ANTES DE SYNFLORIX SER ADMINISTRADO À CRIANÇA

Synflorix não deve ser administrado se:

- a criança alguma vez manifestou uma reacção alérgica (tem hipersensibilidade) à substância activa ou a qualquer outro componente desta vacina (listados na Secção 6). Os sinais de uma reacção alérgica podem incluir erupções cutâneas com comichão, dificuldade em respirar e inchaço da face ou língua.
- a criança tem uma infecção grave com temperatura elevada (acima de 38°C). Se isto se aplicar à criança, então a administração da vacina será adiada até a criança se sentir melhor. Uma infecção ligeira, como uma constipação, não deve constituir um problema. No entanto, consulte primeiro o seu médico.

Synflorix não deve ser administrado à criança, se alguma das situações acima mencionadas se aplicar a ela. Se não tem a certeza, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de Synflorix ser administrado à criança.

Tome especial cuidado com Synflorix:

Antes da administração desta vacina, confirme com o seu médico ou farmacêutico se:

- a criança tem um problema hemorrágico ou faz nódoas negras com facilidade.

Tal como com todas as vacinas, Synflorix poderá não proteger totalmente todas as crianças vacinadas.

Synflorix irá apenas proteger contra as infeções causadas pela bactéria para a qual a vacina foi desenvolvida.

As crianças com um sistema imunitário enfraquecido (tal como, devido à infecção por VIH) podem não obter um benefício total de Synflorix.

Se não tem a certeza, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de Synflorix ser administrado.

Ao utilizar com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se a criança estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica ou se a criança recebeu recentemente qualquer outra vacina. Synflorix pode não funcionar tão bem, se a criança estiver a tomar medicamentos que afectem o sistema imunitário a combater uma infecção.

Synflorix pode ser administrado ao mesmo tempo que as outras vacinas da infância, tais como vacinas contra difteria, tétano, tosse convulsa (pertussis), *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielite oral ou inactivada, hepatite B, sarampo-papeira-rubéola, varicela, rotavírus oral, bem como, vacinas meningocócica conjugada do serogrupo C. Para cada vacina será usado um local de injeção diferente.

O seu médico poderá pedir-lhe para dar paracetamol à criança, ou outro medicamento para baixar a febre, antes de Synflorix ser administrado. Isto irá ajudar a diminuir alguns efeitos secundários de Synflorix. Contudo, se a criança tomar paracetamol, a sua protecção contra a doença pneumocócica pode não ser tão boa.

Informações importantes sobre alguns componentes de Synflorix

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, pelo que é praticamente “isento de sódio”.

3. COMO É ADMINISTRADO SYNFLORIX

Como a vacina é administrada

Synflorix é sempre administrado por injeção no músculo. Normalmente é administrado na coxa ou na parte superior do braço superior.

Quanto é administrado

Normalmente, irá ser administrado à criança um esquema de 3 injeções (doses) de acordo com as recomendações oficiais, ou poderá ser utilizado um esquema alternativo pelo profissional de saúde. É importante seguir as instruções do médico ou enfermeiro para completar o esquema de injeções (doses).

- Cada injeção (dose) será administrada com pelo menos um mês de intervalo.
- A primeira injeção (dose) pode ser administrada a partir das 6 semanas de idade, em diante.
- Se forem necessárias injeções adicionais (doses de reforço), o médico irá informar. Será informado(a) de quando a criança deve regressar para a injeção (dose) seguinte.

Aos lactentes entre os 7 a 11 meses de idade serão administradas 2 injeções (dose). Cada injeção será administrada com pelo menos um mês de intervalo. No segundo ano de vida irá ser administrada uma terceira injeção (dose), com pelo menos dois meses de intervalo.

Às crianças entre os 12 a 23 meses de idade serão administradas 2 injeções (dose). Cada injeção será administrada com pelo menos dois meses de intervalo.

Caso a criança falte a uma injeção (dose)

Caso a criança falte a uma injeção (dose), é importante que marque outra consulta. Para o seu médico aconselhar sobre quais as medidas que serão necessárias tomar para proteger a criança.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Synflorix pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. Os seguintes efeitos secundários podem ocorrer com este medicamento:

Muito frequentes (estes podem ocorrer com mais de 1 em 10 doses de vacina)

- dor, vermelhidão e inchaço no local da injeção
- temperatura elevada de 38°C ou superior (febre)
- sensação de sonolência
- sensação de irritabilidade
- perda de apetite.

Frequentes (estes podem ocorrer até 1 em 10 doses de vacina)

- endurecimento no local da injeção.

Pouco frequentes (estes podem ocorrer até 1 em 100 doses de vacina)

- coágulo sanguíneo, hemorragia ou um pequeno nódulo no local da injeção
- diarreia ou sensação de má-disposição (vómitos)
- choro não habitual.
- paragens temporárias na respiração (apneia) se a criança nasceu muito prematuramente (antes ou às 28 semanas de gravidez).

Raros (estes podem ocorrer até 1 em 1000 doses de vacina)

- convulsões sem temperatura ou devido a temperatura elevada (febre)
- erupções cutâneas, urticária, reacções alérgicas, tais como erupções cutâneas ou alergias.

As doses de reforço de Synflorix podem aumentar o risco de efeitos secundários.

Nos recém-nascidos que nasceram muito prematuramente (antes ou às 28 semanas de gestação) podem ocorrer falhas mais longas que o normal entre respirações, 2-3 dias após a vacinação

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR SYNFLORIX

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

- Não utilize Synflorix após o prazo de validade impresso na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).
- Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
- Não congelar.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Synflorix

- As substâncias activas são:

1 dose (0,5 ml) contém:

| | |
|---|---------------|
| Polissacárido do serotipo 1 do pneumococos ^{1,2} | 1 micrograma |
| Polissacárido do serotipo 4 do pneumococos ^{1,2} | 3 microgramas |
| Polissacárido do serotipo 5 do pneumococos ^{1,2} | 1 micrograma |
| Polissacárido do serotipo 6B do pneumococos ^{1,2} | 1 micrograma |
| Polissacárido do serotipo 7F do pneumococos ^{1,2} | 1 micrograma |
| Polissacárido do serotipo 9V do pneumococos ^{1,2} | 1 micrograma |
| Polissacárido do serotipo 14 do pneumococos ^{1,2} | 1 micrograma |
| Polissacárido do serotipo 18C do pneumococos ^{1,3} | 3 microgramas |
| Polissacárido do serotipo 19F do pneumococos ^{1,4} | 3 microgramas |
| Polissacárido do serotipo 23F do pneumococos ^{1,2} | 1 micrograma |

| | |
|--|---------------------------------|
| ¹ adsorvido em fosfato de alumínio | 0,5 miligramas Al ³⁺ |
| ² conjugado com a proteína D (derivada do <i>Haemophilus influenzae</i> não tipável), proteína transportadora | 9-16 microgramas |
| ³ conjugado com o toxóide do tétano, proteína transportadora | 5-10 microgramas |
| ⁴ conjugado com o toxóide da difteria, proteína transportadora | 3-6 microgramas |

- Os outros componentes são: cloreto de sódio e água para preparações injectáveis.

Qual o aspecto de Synflorix e conteúdo da embalagem

- Suspensão injectável em recipiente multidose.
- Synflorix é uma suspensão branca turva.
- Synflorix está disponível em frascos para injectáveis de 2 doses, em embalagens de 100.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

Luxembourg/Luxemburg
GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

България
ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország
GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36-1-2255300

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 2 22 00 11 11
gsk.czmail@gsk.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
info@glaxosmithkline.dk

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel: + 49 (0)89 360448701
produkt.info@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: +372 667 6900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: +354-530 3700

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel:+ 39 04 59 21 81 11

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 69 38 100
nlinfo@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 1 970 75-0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Commercial Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (22) 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) SRL
Tel: + 40 (0)21 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)808 100 9997
customercontactuk@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel. +370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Este folheto foi aprovado pela última vez em { MM/AAAA }

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais de saúde:

Poderá observar-se um depósito branco fino com um sobrenadante incolor límpido, com o armazenamento do frasco para injectáveis. Isto não constitui um sinal de deterioração.

Antes da administração, o conteúdo do frasco para injectáveis deve ser visualmente inspeccionado antes e após agitação, para detecção de partículas estranhas e/ou alteração do aspecto físico. Rejeitar a vacina na eventualidade de se observar uma destas situações.

Antes de ser administrada, a vacina deve atingir a temperatura ambiente.

A vacina deve ser bem agitada antes da administração. Após a primeira abertura do frasco para injectáveis multidose, é recomendada a administração imediata. Se não for administrada imediatamente, a vacina deve ser conservada no frigorífico (2°C – 8°C). Se não for administrada no prazo de 6 horas deve ser eliminada.

Quando utilizar um frasco para injectáveis multidose, cada dose de 0,5 ml deve ser retirada usando uma agulha e seringa estéreis; devem ser tomadas precauções para evitar a contaminação do conteúdo.

A vacina destina-se a ser administrada apenas por via intramuscular. Não administrar por via intravascular.

Se Synflorix for administrado concomitantemente com outras vacinas, devem ser usados diferentes locais de injeção.

Synflorix não deve ser misturado com outras vacinas. Se a dose da vacina for retirada para uma seringa para ser administrada, a agulha utilizada para a retirar deve ser substituída por uma agulha adequada a injeções intramusculares.

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