

VAXNEUVANCE®

**vacina adsorvida pneumocócica 15-valente
(conjugada, polissacarídica)**

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Suspensão Injetável

Cada dose de 0,5 mL da vacina contém 32 mcg de polissacarídeos pneumocócicos totais (2,0 mcg cada dos sorotipos polissacarídeos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, e 33F e 4,0 mcg de sorotipo polissacarídeo 6B) conjugado com 30 mcg de proteína carreadora CRM₁₉₇.



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

VAXNEUVANCE®

vacina adsorvida pneumocócica 15-valente (conjugada, polissacarídica)

APRESENTAÇÕES

VAXNEUVANCE® é uma suspensão injetável apresentada em cartucho com 1 ou 10 seringas preenchidas de dose única com 0,5 mL.

USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 6 SEMANAS DE IDADE)

COMPOSIÇÃO

Ingredientes ativos: cada dose de 0,5 mL da vacina contém 32 mcg de polissacarídeos pneumocócicos totais (2,0 mcg cada dos sorotipos polissacarídeos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, e 33F e 4,0 mcg de sorotipo polissacarídeo 6B) conjugado com 30 mcg de proteína carreadora CRM₁₉₇.

Excipientes: cloreto de sódio, L-histidina, polissorbato 20, água para injetáveis e alumínio (como adjuvante fosfato de alumínio). A vacina não contém conservantes.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

VAXNEUVANCE® é uma vacina indicada para bebês, crianças e adolescentes de 6 semanas a 17 anos de idade (anterior ao 18º aniversário) para imunização ativa para a prevenção de doença invasiva, pneumonia e otite média aguda causadas pelos sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F e 33F.

VAXNEUVANCE® é indicado para adultos com 18 anos de idade ou mais para imunização ativa para a prevenção de doença invasiva e pneumonia causada pelos sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F e 33F.

VAXNEUVANCE® pode não prevenir doença causada por sorotipos de *S. pneumoniae* que não estão contidos na vacina.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Carga da doença

A doença pneumocócica está associada a morbidade e a mortalidade significativas tanto em crianças como em adultos no mundo todo. Embora todos os grupos etários possam ser afetados pela doença pneumocócica, as taxas mais altas da doença ocorrem em crianças pequenas com menos de 5 anos de idade e em adultos com 65 anos de idade ou mais. Entre crianças, a incidência de doença pneumocócica invasiva (DPI) e mortalidade associada com DPI é maior entre bebês com menos de 1 ano de idade. Adicionalmente, as taxas de mortalidade são elevadas em adultos mais velhos, adultos com condições comórbidas (por exemplo, diabetes mellitus, doença pulmonar crônica e doença hepática crônica) e especialmente em indivíduos imunocomprometidos (por exemplo, infecção por HIV, câncer, transplante e terapias imunossupressoras). Adultos com duas ou mais condições comórbidas podem ter um risco de doença pneumocócica que é comparável ao de indivíduos imunocomprometidos.

Síndromes clínicas incluem doença pneumocócica invasiva (isto é, sepse, meningite e pneumonia bacterêmica) e doença não invasiva (por exemplo, pneumonia não bacterêmica e otite média aguda). Pneumonia pneumocócica bacterêmica representa aproximadamente 80-90% de casos de DPI em adultos. Pneumonia adquirida na comunidade (PAC) permanece uma das mais importantes causas de óbito por infecção em muitos países, sendo *S. pneumoniae* um dos patógenos bacterianos mais comumente identificados. Otite média aguda, uma infecção do ouvido médio frequentemente causada por *S. pneumoniae*, é uma das doenças infecciosas mais comuns na infância e é uma das maiores causas de morbidade e uso de antibióticos.

Estudos clínicos

Experiência em estudos clínicos em crianças de 6 semanas a 17 anos de idade

Seis estudos clínicos duplo-cegos (Protocolo 008, Protocolo 024, Protocolo 025, Protocolo 026, Protocolo 027 e Protocolo 029) conduzidos nas Américas, Europa e Ásia-Pacífico avaliaram a imunogenicidade de VAXNEUVANCE® em bebês, crianças e adolescentes saudáveis. Em cada estudo, a imunogenicidade foi avaliada pelas taxas de resposta de imunoglobulina G (IgG) específica ao sorotipo (a proporção de participantes que atende ao valor limite de IgG específica ao sorotipo de $\geq 0,35$ mcg/mL) e pelas concentrações médias geométricas (CMGs) de IgG 30 dias após a série primária e/ou após a dose de reforço. Em um subgrupo de participantes, os títulos médios geométricos (TMGs) da atividade opsonofagocítica (AOP) também foram medidos 30 dias após a série primária e/ou após a dose de reforço.

Bebês e crianças que recebem esquema de vacinação de rotina

Esquema de 3 doses

Em um estudo pivotal, duplo-cego e controlado com comparador ativo (Protocolo 025), 1.184 participantes foram randomizados para receber VAXNEUVANCE® ou Prevenar 13® (vacina pneumocócica 13-valente [conjugada]) como um esquema de 3 doses. A série primária foi administrada a bebês de 2 e 4 meses de idade e a dose de reforço foi administrada dos 11 aos 15 meses de idade. Os participantes também receberam outras vacinas pediátricas concomitantemente, incluindo Rotarix® (vacina rotavírus humano G1 P[8] [atenuada]) com a série primária para bebês e Infanrix® Hexa (vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis [acelular], hepatite B [recombinante], poliomielite 1, 2 e 3 [inativada] e *Haemophilus influenzae* b [conjugada]) com todas as 3 doses no esquema completo (veja **Vacinação concomitante**).

VAXNEUVANCE® induz respostas imunes, conforme avaliado pelas taxas de resposta de IgG, CMGs de IgG e TMGs de AOP, para todos os 15 sorotipos contidos na vacina. Trinta dias após a série primária, as taxas de resposta de IgG específica ao sorotipo e CMGs de IgG foram geralmente comparáveis para os 13 sorotipos compartilhados e superiores para os 2 sorotipos exclusivos (22F e 33F) nos que receberam VAXNEUVANCE® em comparação com aqueles que receberam Prevenar 13®. Aos 30 dias após a dose de reforço, VAXNEUVANCE® foi não inferior a Prevenar 13® para os 13 sorotipos compartilhados e superior para os 2 sorotipos exclusivos, conforme avaliado pela proporção de participantes que atenderam ao valor limite de IgG específica ao sorotipo de $\geq 0,35$ mcg/mL (taxa de resposta) (Tabela 1). A CMGs de IgG específica ao sorotipo foram não inferiores a Prevenar 13® para os 13 sorotipos compartilhados e superiores a Prevenar 13® para os 2 sorotipos exclusivos 30 dias após a dose de reforço (Tabela 2).

Tabela 1: Proporções de participantes com taxas de resposta de IgG de $\geq 0,35$ mcg/mL em crianças após dose de reforço com administração de um esquema de 3 doses (Protocolo 025)

Sorotipo pneumocócico	VAXNEUVANCE® (N=588)	Prevenar 13® (N=591)	Diferença de pontos percentuais* (VAXNEUVANCE® - Prevenar 13®) (IC de 95%)*
	Porcentagem de resposta observada (m/n)	Porcentagem de resposta observada (m/n)	
13 sorotipos compartilhados†			
1	96,7 (521/539)	99,4 (534/537)	-2,8 (-4,7, -1,3)
3	92,0 (496/539)	83,8 (450/537)	8,2 (4,4, 12,2)
4	95,7 (516/539)	97,9 (524/535)	-2,2 (-4,5, -0,1)
5	99,1 (534/539)	100,0 (535/535)	-0,9 (-2,2, -0,2)
6A	98,5 (531/539)	98,9 (529/535)	-0,4 (-1,9, 1,1)
6B	97,4 (525/539)	99,1 (530/535)	-1,7 (-3,5, -0,1)
7F	99,8 (538/539)	99,8 (535/536)	0,0 (-0,9, 0,9)
9V	98,9 (533/539)	100,0 (537/537)	-1,1 (-2,4, -0,4)
14	99,8 (538/539)	100,0 (537/537)	-0,2 (-1,0, 0,5)
18C	98,9 (533/539)	99,3 (532/536)	-0,4 (-1,8, 0,9)
19A	99,1 (534/539)	100,0 (535/535)	-0,9 (-2,2, -0,2)
19F	99,6 (537/539)	100,0 (537/537)	-0,4 (-1,3, 0,3)
23F	96,8 (521/538)	97,4 (521/535)	-0,5 (-2,7, 1,5)
2 sorotipos exclusivos a VAXNEUVANCE®‡			
22F	99,6 (537/539)	5,8 (31/535)	93,8 (91,5, 95,6)
33F	99,1 (534/539)	4,2 (22/530)	94,9 (92,7, 96,5)

* A diferença estimada e o IC são baseados no método de Miettinen & Nurminen

† Uma conclusão de não inferioridade para os 13 sorotipos compartilhados é baseada no limite inferior do IC de 95% para a diferença nas porcentagens (VAXNEUVANCE® – Prevenar 13®) sendo >-10 pontos percentuais.

‡ Uma conclusão de superioridade para os 2 sorotipos exclusivos é baseada no limite inferior do IC de 95% para a diferença nas porcentagens (VAXNEUVANCE® – Prevenar 13®) sendo >10 pontos percentuais.

N=número de participantes randomizados e vacinados; n=número de participantes que contribuíram para a análise; m=número de participantes com a resposta indicada.

IC=intervalo de confiança; IgG=imunoglobulina G.

Tabela 2: CMGs de IgG específica ao sorotipo em crianças após dose de reforço com administração de um esquema de 3 doses (Protocolo 025)

Sorotipo pneumocócico	VAXNEUVANCE® (N=588)		Prevenar 13® (N=591)		Razão de CMG* (VAXNEUVANCE®/Prevenar 13®) (IC de 95%)*
	n	CMG	n	CMG	
13 sorotipos compartilhados†					
1	539	1,29	537	2,08	0,62 (0,57, 0,68)
3	539	0,84	537	0,66	1,28 (1,17, 1,39)
4	539	1,29	535	1,73	0,75 (0,68, 0,82)
5	539	1,97	535	3,06	0,64 (0,59, 0,70)
6A	539	3,10	535	4,57	0,68 (0,61, 0,76)
6B	539	4,17	535	4,37	0,95 (0,85, 1,07)
7F	539	3,09	536	3,93	0,79 (0,72, 0,85)
9V	539	2,14	537	2,99	0,72 (0,66, 0,78)
14	539	5,26	537	7,04	0,75 (0,67, 0,83)
18C	539	1,94	536	2,22	0,88 (0,80, 0,95)
19A	539	4,68	535	5,65	0,83 (0,75, 0,91)
19F	539	4,09	537	4,63	0,88 (0,80, 0,97)
23F	538	1,52	535	1,75	0,87 (0,79, 0,97)
2 sorotipos exclusivos a VAXNEUVANCE®‡					
22F	539	5,98	535	0,08	71,19 (65,16, 79,10)
33F	539	3,41	530	0,07	46,58 (42,19, 51,42)

* A razão CMG e o IC são calculados usando a distribuição-t com a variância estimada de um modelo linear específico ao sorotipo utilizando as concentrações de anticorpo transformadas pelo log natural como a resposta e um termo único para o grupo de vacinação.

† Uma conclusão de não inferioridade para os 13 sorotipos compartilhados é baseada no limite inferior do IC de 95% bicaudal para a razão de CMG (VAXNEUVANCE®/Prevenar 13®) sendo >0,5.

‡ Uma conclusão de superioridade para os 2 sorotipos exclusivos é baseada no limite inferior do IC de 95% bicaudal para a para a razão de CMG (VAXNEUVANCE®/Prevenar 13®) sendo >2,0

N=número de participantes randomizados e vacinados; n=número de participantes que contribuíram para a análise.

IC=intervalo de confiança; CMG=concentração média geométrica (mcg/mL); IgG=imunoglobulina G.

Além disso, VAXNEUVANCE® induz anticorpos funcionais, conforme avaliado pelos TMGs de AOP específicas aos sorotipos 30 dias após a dose de reforço, que são geralmente comparáveis a Prevenar 13® para os 13 sorotipos compartilhados. Os TMGs de AOP para 22F e 33F foram mais altas nos receptores de VAXNEUVANCE® em comparação com os receptores de Prevenar 13®.

Em outro estudo duplo-cego, controlado por comparador ativo (Protocolo 026), 1.191 participantes foram randomizados para receber VAXNEUVANCE® ou Prevenar 13® como um regime de 3 doses. A série primária foi administrada a bebês aos 3 e 5 meses de idade, seguida pela dose de reforço aos 12 meses de idade. Os participantes também receberam outras vacinas pediátricas concomitantemente, incluindo VAXELIS* (vacina conjugada contra difteria, tétano, coqueluche [acelular, componente], hepatite B, poliovírus [inativado] e Haemophilus tipo b) com todas as 3 doses, e M-M-R® II (vacina sarampo, caxumba, rubéola [atenuada]) e a VARIVAX® (vacina varicela [atenuada]) com a dose de reforço (veja **Vacinação concomitante**).

VAXNEUVANCE® provoca respostas imunes, avaliadas pelas taxas de resposta de IgG, CMGs de IgG e TMGs de AOP, para todos os 15 sorotipos contidos na vacina. Aos 30 dias após a dose de reforço, VAXNEUVANCE® não é inferior a Prevenar 13® para os 13 sorotipos compartilhados (o limite inferior do IC de 95% bicaudal para a diferença nas taxas de resposta IgG específica do sorotipo [VAXNEUVANCE® - Prevenar 13®] foi maior que -10 pontos percentuais). VAXNEUVANCE® é superior a Prevenar 13® para os 2 sorotipos únicos, 22F e 33F (o limite inferior do IC 95% bicaudal para a diferença nas taxas de resposta IgG específicas do sorotipo [VAXNEUVANCE® - Prevenar 13®] foi superior a 10 pontos percentuais). Da mesma forma, VAXNEUVANCE® é não inferior a Prevenar 13® para os 13 sorotipos compartilhados (o limite inferior do IC 95% bicaudal para a razão CMGs de IgG específica do sorotipo [VAXNEUVANCE®/Prevenar 13®] foi maior que 0,5). VAXNEUVANCE® é superior a Prevenar 13® para os 2 sorotipos únicos (o limite inferior do IC 95% bilateral para a razão CMGs de IgG específica ao sorotipo [VAXNEUVANCE®/Prevenar 13®] foi maior que 2,0).

Além disso, VAXNEUVANCE® induz anticorpos funcionais, conforme avaliado pelos TMGs de AOP específicos aos sorotipos em 30 dias após a dose de reforço, que são geralmente comparáveis a Prevenar 13® para os 13 sorotipos compartilhados e mais elevados para os dois sorotipos únicos (22F e 33F).

*O produto VAXELIS não é registrado no Brasil.

Esquema de 4 doses

Em um estudo duplo-cego controlado com comparador ativo (Protocolo 008), 1.051 participantes foram randomizados em uma proporção de 1:1:1 para receber um de dois lotes de VAXNEUVANCE® ou Prevenar 13® em um esquema de 4 doses. A série primária foi administrada a bebês com 2, 4 e 6 meses de idade e a dose de reforço foi administrada dos 12 a 15 meses de idade.

VAXNEUVANCE® atendeu aos critérios de não inferioridade (o limite inferior do IC de 95% bicaudal das diferenças nas taxas de resposta [VAXNEUVANCE® - Prevenar 13®] foi maior do que -15 pontos percentuais) para os 13 sorotipos compartilhados, conforme avaliado pelas taxas de resposta de IgG específica ao sorotipo 30 dias após a série primária. As CMGs de IgG específicas ao sorotipo 30 dias após a série primária e 30 dias após a dose de reforço foram geralmente comparáveis em ambos os lotes de VAXNEUVANCE® e Prevenar 13® para os 13 sorotipos compartilhados e superiores em VAXNEUVANCE® para os 2 sorotipos exclusivos (22F e 33F).

Em um estudo pivotal, duplo-cego, controlado com comparador ativo (Protocolo 029), 1.720 participantes foram randomizados para receber VAXNEUVANCE® ou Prevenar 13® em um esquema de 4 doses. A série primária foi administrada a bebês com 2, 4 e 6 meses de idade e a dose de reforço foi administrada dos 12 a 15 meses de idade. Os participantes também receberam outras vacinas pediátricas concomitantemente, incluindo RECOMBIVAX® HB (vacina hepatite B [recombinante]), RotaTeq® (vacina rotavírus humano/bovino G1, G2, G3, G4 e P1A[8] [atenuada]) e uma vacina de combinação pentavalente, Pentacel* (vacina toxoides diftérico e tetânico e pertussis acelular adsorvida, poliovírus inativado e *Haemophilus b* conjugado [toxóide tetânico conjugado]) ou Pentaxim® (vacina conjugada [adsorvida] contra difteria, tétano, coqueluche [acelular, componente], poliomielite [inativada] e *Haemophilus influenzae* tipo b) na série primária para bebês. HIBERIX* (vacina *Haemophilus b* conjugado [toxóide tetânico conjugado]), M-M-R® II (vacina sarampo, caxumba, rubéola [atenuada]), VARIVAX® (vacina varicela [atenuada]) e VAQTA® (vacina adsorvida hepatite A [inativada]) foram administradas concomitantemente com a dose de reforço (veja **Vacinação concomitante**). VAXNEUVANCE® induz respostas imunes, conforme avaliado pelas taxas de resposta de IgG, CMGs de IgG e TMGs de AOP para todos os 15 sorotipos contidos na vacina. Trinta dias após a série primária, VAXNEUVANCE® foi não inferior a Prevenar 13® para os 13 sorotipos compartilhados, conforme avaliado pelas taxas de resposta de IgG (Tabela 3). VAXNEUVANCE® foi não inferior para os 2 sorotipos exclusivos, conforme avaliado pelas taxas de resposta de IgG para os sorotipos 22F e 33F naqueles que receberam VAXNEUVANCE® em comparação com a taxa de resposta para o sorotipo 23F naqueles que receberam Prevenar 13® (a menor taxa de resposta para qualquer um dos sorotipos compartilhados, excluindo o sorotipo 3), com diferenças de pontos percentuais de 6,7% (IC de 95%: 4,6, 9,2) e de -4,5% (IC de 95%: -7,8, -1,3), respectivamente.

Além disso, VAXNEUVANCE® foi superior a Prevenar 13® para os 2 sorotipos exclusivos e para o sorotipo 3 compartilhado, conforme avaliado pelas taxas de resposta de IgG 30 dias após a série primária (Tabela 3).

*Os produtos Pentacel e HIBERIX não são registrados no Brasil.

Tabela 3: Proporções de participantes com taxas de resposta de IgG de $\geq 0,35$ mcg/mL em bebês com administração de série primária de 3 doses (Protocolo 029)

Sorotipo pneumocócico	VAXNEUVANCE® (N=858)	Prevenar 13® (N=856)	Diferença de pontos percentuais* (VAXNEUVANCE® – Prevenar 13®) (IC de 95%)*
	Porcentagem de resposta observada (m/n)	Porcentagem de resposta observada (m/n)	
13 sorotipos compartilhados †			
1	95,7 (672/702)	99,1 (659/665)	-3,4 (-5,2, -1,8)
3‡	94,7 (662/699)	79,2 (524/662)	15,6 (12,1, 19,2)
4	96,4 (674/699)	98,6 (654/663)	-2,2 (-4,0, -0,6)
5	95,3 (669/702)	97,4 (647/664)	-2,1 (-4,2, -0,2)
6A	93,7 (658/702)	98,6 (654/663)	-4,9 (-7,1, -3,0)
6B	88,6 (619/699)	92,0 (609/662)	-3,4 (-6,6, -0,3)
7F	99,0 (694/701)	99,8 (664/665)	-0,8 (-1,9, -0,1)
9V	97,1 (680/700)	98,2 (649/661)	-1,0 (-2,8, 0,6)
14	97,9 (685/700)	97,9 (647/661)	-0,0 (-1,6, 1,6)
18C	97,4 (682/700)	98,3 (651/662)	-0,9 (-2,6, 0,7)
19A	97,9 (687/702)	99,7 (663/665)	-1,8 (-3,2, -0,8)
19F	99,0 (693/700)	100,0 (663/663)	-1,0 (-2,1, -0,4)
23F	91,5 (639/698)	91,8 (607/661)	-0,3 (-3,2, 2,7)
2 sorotipos exclusivos a VAXNEUVANCE®§			
22F	98,6 (691/701)	3,5 (23/660)	95,1 (93,1, 96,5)
33F	87,3 (613/702)	2,1 (14/664)	85,2 (82,3, 87,7)

* A diferença estimada e o IC são baseados no método de Miettinen & Nurminen.

[†] Uma conclusão de não inferioridade é baseada no limite inferior do IC de 95% bicaudal para a diferença nas porcentagens (VAXNEUVANCE® – Prevenar 13®) sendo >-10 pontos percentuais.

[‡] Uma conclusão de superioridade para o sorotipo 3 é baseada no limite inferior do IC de 95% bicaudal para a diferença nas porcentagens (VAXNEUVANCE® – Prevenar 13®) sendo >0 pontos percentuais.

[§] Uma conclusão de superioridade para os 2 sorotipos exclusivos é baseada no limite inferior do IC de 95% bicaudal para a diferença nas porcentagens (VAXNEUVANCE® – Prevenar 13®) sendo >10 pontos percentuais.

N=número de participantes randomizados e vacinados; n=número de participantes que contribuíram para a análise; m=Número de participantes com resposta indicada.

IC=intervalo de confiança; IgG=imunoglobulina G.

Trinta dias após a série primária, as CMGs de IgG específicas ao sorotipo foram não inferiores a Prevenar 13® para 12 dos 13 sorotipos compartilhados. A resposta de IgG ao sorotipo 6A falhou por pouco o critério de não inferioridade pré-especificado por uma pequena margem (o limite inferior do IC de 95% bicaudal para a relação de CMG [VAXNEUVANCE®/Prevenar 13®] sendo 0,48 versus $>0,5$) (Tabela 4). VAXNEUVANCE® foi não inferior a Prevenar 13® para os 2 sorotipos exclusivos, conforme avaliado pelas CMGs de IgG específicas ao sorotipo para os sorotipos 22F e 33F naqueles que receberam VAXNEUVANCE® em comparação com CMGs de IgG para o sorotipo 4 naqueles que receberam Prevenar 13® (CMGs de IgG mais baixas para qualquer um dos sorotipos compartilhados, excluindo o sorotipo 3) com uma razão de CMG de 3,64 (IC de 95%: 3,33, 3,98) e 1,24 (IC de 95%: 1,10, 1,39), respectivamente.

VAXNEUVANCE® também foi superior a Prevenar 13® para os 2 sorotipos exclusivos e para o sorotipo compartilhado 3, conforme avaliado pelas CMGs de IgG 30 dias após a série primária (Tabela 4).

Tabela 4: CMGs de IgG específica ao sorotipo em bebês com administração de um esquema de 3 doses (Protocolo 029)

Sorotipo pneumocócico	VAXNEUVANCE® (N=858)		Prevenar 13® (N=856)		Razão de CMG* (VAXNEUVANCE®/Prevenar 13®) (IC de 95%)*
	n	CMG	n	CMG	
13 sorotipos compartilhados †					
1	702	1,21	665	1,89	0,64 (0,59, 0,69)
3‡	699	1,08	662	0,62	1,73 (1,61, 1,87)
4	699	1,29	663	1,35	0,95 (0,88, 1,03)
5	702	1,63	664	2,25	0,72 (0,66, 0,80)
6A	702	1,55	663	2,95	0,52 (0,48, 0,58)
6B	699	1,60	662	1,97	0,81 (0,71, 0,93)
7F	701	2,48	665	3,23	0,77 (0,71, 0,83)
9V	700	1,73	661	1,89	0,91 (0,84, 1,00)
14	700	4,78	661	6,80	0,70 (0,63, 0,78)
18C	700	1,53	662	2,00	0,76 (0,70, 0,83)
19A	702	1,63	665	2,29	0,71 (0,65, 0,77)
19F	700	2,01	663	2,72	0,74 (0,69, 0,79)
23F	698	1,31	661	1,47	0,89 (0,80, 0,99)
2 sorotipos exclusivos a VAXNEUVANCE®§					
22F	701	4,91	660	0,05	92,03 (83,47, 101,47)
33F	702	1,67	664	0,06	29,50 (26,16, 33,26)

* A razão CMG e o IC são calculados usando a distribuição-t com a variância estimada de um modelo linear específico ao sorotipo utilizando as concentrações de anticorpo transformadas pelo log natural como a resposta e um termo único para o grupo de vacinação.

† Uma conclusão de não inferioridade é baseada no limite inferior do IC de 95% bicaudal para a razão de CMG (VAXNEUVANCE®/Prevenar 13®) sendo >0,5.

‡ Uma conclusão de superioridade para o sorotipo 3 é baseada no limite inferior do IC de 95% bicaudal para a razão de CMG (VAXNEUVANCE® – Prevenar 13®) sendo >1,2.

§ Uma conclusão de superioridade para os 2 sorotipos exclusivos é baseada no limite inferior do IC de 95% bicaudal para a para a razão de CMG (VAXNEUVANCE®/Prevenar 13®) sendo >2,0.

N=número de participantes randomizados e vacinados; n=número de participantes que contribuíram para a análise.

IC=intervalo de confiança; CMG=concentração média geométrica (mcg/mL); IgG=imunoglobulina G.

Trinta dias após a dose de reforço, as CMGs de IgG específicas para VAXNEUVANCE® foram não inferiores a Prevenar 13® para todos os 13 sorotipos compartilhados e para os 2 sorotipos exclusivos, conforme avaliado pelas CMGs de IgG para os sorotipos 22F e 33F naqueles que receberam VAXNEUVANCE® em comparação com as CMGs de IgG para o sorotipo 4 naqueles que receberam Prevenar 13® (as CMGs de IgG mais baixas para qualquer um dos sorotipos compartilhados, excluindo o sorotipo 3) com uma razão de CMG de 4,69 (IC de 95%: 4,30, 5,11) e 2,59 (IC de 95%: 2,36, 2,83), respectivamente (Tabela 5).

VAXNEUVANCE® foi superior a Prevenar 13® para os 2 sorotipos exclusivos e para o sorotipo compartilhado 3, conforme avaliado pelas CMGs de IgG 30 dias após a dose de reforço (Tabela 5).

Tabela 5: CMGs de IgG específica ao sorotipo em crianças após dose de reforço com administração de um esquema de 4 doses (Protocolo 029)

Sorotipo pneumocócico	VAXNEUVANCE® (N=858)		Prevenar 13® (N=856)		Razão de CMG* (VAXNEUVANCE®/Prevenar 13®) (IC de 95%)*
	n	CMG	n	CMG	
13 sorotipos compartilhados †					
1	715	1,35	685	2,03	0,66 (0,62, 0,72)
3‡	712	0,96	686	0,71	1,35 (1,25, 1,46)
4	713	1,23	682	1,60	0,77 (0,71, 0,84)
5	713	2,49	682	3,95	0,63 (0,58, 0,69)
6A	713	3,70	682	6,21	0,60 (0,54, 0,65)
6B	712	4,76	682	6,43	0,74 (0,67, 0,81)
7F	714	3,42	686	4,85	0,70 (0,65, 0,77)
9V	716	2,40	686	3,29	0,73 (0,67, 0,80)
14	716	5,61	685	6,95	0,81 (0,73, 0,89)
18C	713	2,62	684	3,08	0,85 (0,78, 0,93)
19A	715	4,10	685	5,53	0,74 (0,68, 0,80)
19F	715	3,55	685	4,47	0,79 (0,74, 0,86)
23F	713	2,04	683	3,32	0,61 (0,56, 0,68)
2 sorotipos exclusivos a VAXNEUVANCE®§					
22F	714	7,52	682	0,11	68,80 (63,10, 75,02)
33F	714	4,15	677	0,09	44,91 (41,04, 49,14)

* A razão CMG e o IC são calculados usando a distribuição-t com a variância estimada de um modelo linear específico ao sorotipo utilizando as concentrações de anticorpo transformadas pelo log natural como a resposta e um termo único para o grupo de vacinação.

[†] Uma conclusão de não inferioridade é baseada no limite inferior do IC de 95% bicaudal para a razão de CMG (VAXNEUVANCE®/Prevenar 13®) sendo >0,5.

[‡] Uma conclusão de superioridade para o sorotipo 3 é baseada no limite inferior do IC de 95% bicaudal para a razão de CMG (VAXNEUVANCE® – Prevenar 13®) sendo >1,2.

[§] Uma conclusão de superioridade para os 2 sorotipos exclusivos é baseada no limite inferior do IC de 95% bicaudal para a para a razão de CMG (VAXNEUVANCE®/Prevenar 13®) sendo >2,0.

N=número de participantes randomizados e vacinados; n=número de participantes que contribuíram para a análise.

IC=intervalo de confiança; CMG=concentração média geométrica (mcg/mL); IgG=imunoglobulina G.

VAXNEUVANCE® induz anticorpos funcionais, conforme avaliado pelos TMGs de AOP específica ao sorotipo 30 dias após a série primária e após a dose de reforço, que são geralmente comparáveis às de Prevenar 13® para os 13 sorotipos compartilhados e superiores para VAXNEUVANCE® para os 2 sorotipos exclusivos.

Bebês e crianças que recebem um esquema de dose mista de diferentes vacinas pneumocócicas conjugadas

Em um estudo descritivo, duplo-cego, controlado com comparador ativo (Protocolo 027), 900 participantes foram randomizados em uma proporção de 1:1:1:1:1 para um dos cinco grupos de vacinação para receber um esquema de dose completa ou mista de vacinas pneumocócicas conjugadas. Em dois grupos de vacinação, os participantes receberam um esquema de 4 doses de VAXNEUVANCE® ou Prevenar 13®. Nos outros três grupos de vacinação, a série de vacinação foi iniciada com Prevenar 13® e alterada para VAXNEUVANCE® na Dose 2, Dose 3 ou Dose 4. Os participantes também receberam outras vacinas pediátricas concomitantemente, incluindo RECOMBIVAX® HB (vacina hepatite B [recombinante]), e RotaTeq® (vacina rotavírus humano/bovino G1, G2, G3, G4 e P1A[8] [atenuada]) (veja **Vacinação concomitante**). As CMGs de IgG específicas ao sorotipo 30 dias após a dose de reforço foram geralmente comparáveis para os participantes que receberam esquemas mistos de VAXNEUVANCE® e Prevenar 13® e para os participantes que receberam esquema de dose completo de Prevenar 13® para os 13 sorotipos compartilhados, conforme avaliado pelas razões de CMG de IgG.

Bebês, crianças e adolescentes que recebem um esquema de vacinação de recuperação (catch-up)

Em um estudo descritivo, duplo-cego, controlado com comparador ativo (Protocolo 024), 606 participantes foram randomizados para receber 1 a 3 doses de VAXNEUVANCE® ou Prevenar 13®, dependendo da idade no momento da inclusão. Crianças sem vacinação pneumocócica anterior ou não totalmente vacinadas ou que completaram um esquema de dose com vacinas pneumocócicas conjugadas de menor valência foram randomizadas em três coortes etárias diferentes (7 a 11 meses de idade, 12 a 23 meses de idade e 2 a 17 anos de idade), para receber 3, 2 ou 1 dose de VAXNEUVANCE® ou Prevenar 13®, respectivamente, de acordo com um esquema apropriado para a idade (veja item **8. POSOLOGIA E MODO DE USO, Uso pediátrico**). VAXNEUVANCE® induziu respostas imunes específicas ao sorotipo, conforme avaliado pelas CMGs de IgG 30 dias após a última dose da vacina em cada coorte etária, para todos os 15 sorotipos contidos na vacina. A vacinação de recuperação (catch-up) com VAXNEUVANCE® induziu respostas imunes em crianças de 7 meses a 17 anos de idade que são comparáveis a Prevenar 13® para os sorotipos compartilhados e superiores a Prevenar 13® para os sorotipos exclusivos 22F e 33F. Dentro de cada coorte etária, as

CMGs de IgG específicas ao sorotipo 30 dias após a última dose da vacina foram geralmente comparáveis entre os grupos de vacinação para os 13 sorotipos compartilhados e superiores em VAXNEUVANCE® para os 2 sorotipos exclusivos.

Experiência em estudos clínicos em adultos de 18 anos de idade ou mais

Seis estudos clínicos duplo-cegos (Protocolo 007, Protocolo 016, Protocolo 017, Protocolo 019, Protocolo 020 e Protocolo 021) conduzidos nas Américas, na Europa e na Ásia-Pacífico avaliaram a imunogenicidade de VAXNEUVANCE® em adultos saudáveis e imunocompetentes em diferentes grupos etários, incluindo indivíduos com ou sem vacinação pneumocócica anterior. Os estudos clínicos incluíam adultos com condições clínicas subjacentes estáveis (por exemplo, diabetes mellitus, distúrbios renais, doença cardíaca crônica, doença hepática crônica e doença pulmonar crônica, incluindo asma) e/ou fatores de risco comportamentais (por exemplo, tabagismo e uso de álcool aumentado) que são conhecidos por aumentar o risco de doença pneumocócica.

Em cada estudo, a imunogenicidade foi avaliada pela atividade opsonofagocítica (AOP) e pelas respostas de imunoglobulina G (IgG) específicas ao sorotipo 30 dias após a vacinação. Os desfechos dos estudos incluíam os títulos médios geométricos (TMGs) de AOP e a concentração média geométrica (CMGs) de IgG. O estudo pivotal (Protocolo 019) foi desenhado para demonstrar a não inferioridade de TMGs de AOP comparado a Prevenar 13® para os 13 sorotipos compartilhados (em comum entre VAXNEUVANCE® e Prevenar 13®) e a superioridade para os 2 sorotipos exclusivos a VAXNEUVANCE® (22F e 33F) e para o sorotipo 3 compartilhado. A avaliação de superioridade foi baseada em comparações entre grupos de TMGs de AOP e proporções de participantes com um aumento de ≥ 4 vezes nos títulos de AOP específica ao sorotipo desde a pré-vacinação até 30 dias após a vacinação.

Estudos clínicos conduzidos em adultos sem vacina pneumocócica

No estudo pivotal, duplo-cego, controlado com comparador ativo (Protocolo 019), 1.205 adultos sem vacina pneumocócica com 50 anos de idade ou mais foram randomizados para receber VAXNEUVANCE® ou Prevenar 13®. O estudo demonstrou que VAXNEUVANCE® é não inferior a Prevenar 13® para os 13 sorotipos compartilhados e superior para os 2 sorotipos exclusivos e para o sorotipo 3 compartilhado. A Tabela 6 resume os TMGs de AOP 30 dias após a vacinação. As CMGs de IgG foram geralmente compatíveis com os resultados observados dos TMGs de AOP.

Tabela 6: TMGs de AOP específicas ao sorotipo em adultos sem vacina pneumocócica com ≥ 50 anos de idade (Protocolo 019)

Sorotipo pneumocócico	VAXNEUVANCE® (N=602)		Prevenar 13® (N=600)		Razão TMG* (VAXNEUVANCE® /Prevenar 13®) (IC de 95%)*
	n	TMG*	n	TMG*	
13 sorotipos compartilhados†					
1	598	256,3	598	322,6	0,79 (0,66, 0,96)
3‡	598	216,2	598	135,1	1,60 (1,38, 1,85)
4	598	1125,6	598	1661,6	0,68 (0,57, 0,80)
5	598	447,3	598	563,5	0,79 (0,64, 0,98)
6A	596	5407,2	598	5424,5	1,00 (0,84, 1,19)
6B	598	4011,7	598	3258,2	1,23 (1,02, 1,48)
7F	597	4617,3	598	5880,6	0,79 (0,68, 0,90)
9V	598	1817,3	597	2232,9	0,81 (0,70, 0,94)
14	598	1999,3	598	2656,7	0,75 (0,64, 0,89)
18C	598	2757,7	598	2583,7	1,07 (0,91, 1,26)
19A	598	3194,3	598	3979,8	0,80 (0,70, 0,93)
19F	598	1695,1	598	1917,8	0,88 (0,76, 1,02)
23F	598	2045,4	598	1740,4	1,18 (0,96, 1,44)
2 sorotipos exclusivos a VAXNEUVANCE® §					
22F	594	2375,2	586	74,6	31,83 (25,35, 39,97)
33F	598	7994,7	597	1124,9	7,11 (6,07, 8,32)

*Os TMGs, a razão de TMG e o IC de 95% são estimados por um modelo ADLr.

† A conclusão de não inferioridade para 13 sorotipos compartilhados é baseada no limite inferior do IC de 95% para a razão de TMG estimada (VAXNEUVANCE®/Prevenar 13®) sendo $>0,5$.

‡ Uma conclusão de superioridade para o sorotipo 3 é baseada no limite inferior do IC de 95% para a razão de TMG estimada (VAXNEUVANCE®/Prevenar 13®) sendo $>1,2$.

§ A conclusão de superioridade para 2 sorotipos exclusivos é baseada no limite inferior do IC de 95% para a razão de TMG estimada (VAXNEUVANCE®/Prevenar 13®) sendo $>2,0$.

N=número de participantes randomizados e vacinados; n=número de participantes que contribuíram para a análise

IC=intervalo de confiança; ADLr = análise de dados longitudinais restrita; TMG=título médio geométrico (1/dil); AOP=atividade opsonofagocítica.

Em um estudo de consistência de lotes duplo-cego (Protocolo 020), 2.340 adultos sem vacina pneumocócica com 50 anos de idade ou mais foram randomizados em uma proporção de 3:3:3:1 para receber 1 de 3 lotes de VAXNEUVANCE® ou Prevenar 13®. O estudo demonstrou que todos os 3 lotes são equivalentes, uma vez que os limites superiores e inferiores do IC de 95% das razões de TMG de AOP específicas ao sorotipo entre 2 lotes quaisquer estavam dentro da margem de equivalência (0,5 a 2,0) para todos os 15 sorotipos. As respostas imunes após a vacinação com VAXNEUVANCE® foram comparáveis a Prevenar 13® para os sorotipos compartilhados.

Em um estudo descritivo duplo-cego (Protocolo 017), 1.515 adultos imunocompetentes de 18 a 49 anos de idade com ou sem fatores de risco para doença pneumocócica foram randomizados 3:1 para receber VAXNEUVANCE® ou Prevenar 13®, seguida de PNEUMOVAX® 23 seis meses depois. VAXNEUVANCE® induziu respostas imunes para todos os 15 sorotipos, conforme avaliado por TMGs de AOP (Tabela 7) e CMGs de IgG. Os TMGs de AOP e as CMGs de IgG foram geralmente comparáveis entre os dois grupos de vacinação para os 13 sorotipos compartilhados e maior em VAXNEUVANCE® para os 2 sorotipos exclusivos. Após a vacinação com PNEUMOVAX® 23, os TMGs de AOP e as CMGs de IgG foram geralmente comparáveis entre os dois grupos de vacinação para os 15 sorotipos em VAXNEUVANCE®.

As respostas imunes em adultos sem fatores de risco (n=285; 25,2%) que receberam VAXNEUVANCE® foram geralmente compatíveis com as observadas em toda a população do estudo.

Tabela 7: TMGs de AOP específicas ao sorotipo em adultos sem vacina pneumocócica com 18-49 anos de idade com ou sem fatores de risco para doença pneumocócica (Protocolo 017)

Sorotipo pneumocócico	VAXNEUVANCE® (N=1.133)			Prevenar 13® (N=379)		
	n	TMG observada	IC de 95%*	n	TMG observada	IC de 95%*
13 sorotipos compartilhados						
1	1019	268,6	(243,7, 296,0)	341	267,2	(220,4, 323,9)
3	1004	199,3	(184,6, 215,2)	340	150,6	(130,6, 173,8)
4	1016	1416,0	(1308,9, 1531,8)	342	2576,1	(2278,0, 2913,2)
5	1018	564,8	(512,7, 622,2)	343	731,1	(613,6, 871,0)
6A	1006	12928,8	(11923,4, 14019,0)	335	11282,4	(9718,8, 13097,5)
6B	1014	10336,9	(9649,4, 11073,4)	342	6995,7	(6024,7, 8123,2)
7F	1019	5756,4	(5410,4, 6124,6)	342	7588,9	(6775,3, 8500,2)
9V	1015	3355,1	(3135,4, 3590,1)	343	3983,7	(3557,8, 4460,7)
14	1016	5228,9	(4847,6, 5640,2)	343	5889,8	(5218,2, 6647,8)
18C	1014	5709,0	(5331,1, 6113,6)	343	3063,2	(2699,8, 3475,5)
19A	1015	5369,9	(5017,7, 5746,8)	343	5888,0	(5228,2, 6631,0)
19F	1018	3266,3	(3064,4, 3481,4)	343	3272,7	(2948,2, 3632,9)
23F	1016	4853,5	(4469,8, 5270,2)	340	3887,3	(3335,8, 4530,0)
2 sorotipos exclusivos a VAXNEUVANCE®						
22F	1005	3926,5	(3645,9, 4228,7)	320	291,6	(221,8, 383,6)
33F	1014	11627,8	(10824,6, 12490,7)	338	2180,6	(1828,7, 2600,2)

* Os ICs de 95% dentro do grupo são obtidos por exponenciação dos ICs da média de valores de log natural com base na distribuição-t.

N=número de participantes randomizados e vacinados; n=número de participantes que contribuíram para a análise.

IC=intervalo de confiança; TMG=título médio geométrico (1/dil); AOP=atividade opsonofagocítica.

Administração sequencial de vacinas pneumocócicas em adultos

Em um estudo duplo-cego, controlado com comparador ativo (Protocolo 016), 652 adultos sem vacina pneumocócica com 50 anos de idade ou mais foram randomizados para receber VAXNEUVANCE® ou Prevenar 13®, seguida de PNEUMOVAX® 23 um ano depois. Após a vacinação com PNEUMOVAX® 23, os TMGs de AOP e as CMGs de IgG foram comparáveis entre os dois grupos de vacinação para todos os 15 sorotipos de VAXNEUVANCE®.

As respostas imunes induzidas por VAXNEUVANCE® persistiram por até 12 meses após a vacinação, conforme avaliado pelos TMGs de AOP e pelas CMGs de IgG. As respostas imunes 30 dias e 12 meses após a vacinação foram comparáveis entre os dois grupos de vacinação para os 13 sorotipos e maiores em VAXNEUVANCE® para os 2 sorotipos exclusivos.

A administração sequencial de VAXNEUVANCE® seguida de PNEUMOVAX® 23 foi avaliada em um intervalo de 2 meses em indivíduos imunocomprometidos (Protocolo 018) e em um intervalo de 6 meses em indivíduos imunocompetentes com ou sem fatores de risco para doença pneumocócica (Protocolo 017) (veja **Estudos clínicos conduzidos em população especial**).

Estudos clínicos conduzidos em adultos com vacinação pneumocócica anterior

Em um estudo descritivo duplo-cego (Protocolo 007), 253 adultos com 65 anos de idade ou mais que foram vacinados anteriormente com PNEUMOVAX® 23 pelo menos um ano antes de entrar no estudo foram randomizados para receber VAXNEUVANCE® ou Prevenar 13®. As CMGs de IgG e os TMGs de AOP foram geralmente comparáveis entre os grupos de vacinação para os 13 sorotipos compartilhados e maiores em VAXNEUVANCE® para os 2 sorotipos exclusivos.

Estudos clínicos conduzidos em população especial

Indivíduos com risco aumentado de doença pneumocócica

Bebês nascidos prematuramente

A imunogenicidade de VAXNEUVANCE® foram avaliadas em bebês prematuros (<37 semanas de gestação ao nascimento) incluídos em 4 estudos duplo-cegos controlados com comparador ativo (Protocolo 025, Protocolo 027 [grupos recebendo um esquema completo de 4 doses de VAXNEUVANCE® ou Prevenar 13®], Protocolo 029 e Protocolo 031). Nestes estudos, 354 participantes foram randomizados para receber VAXNEUVANCE® ou Prevenar 13® como um esquema de 4 doses, com a primeira dose administrada aos 2 meses de idade, seguida de 2 doses adicionais com pelo menos 4 semanas de intervalo e uma quarta dose (de reforço) aos 11 a 15 meses de idade. As respostas de IgG e de AOP específicas ao sorotipo 30 dias após a série primária, antes da dose de reforço e 30 dias após foram geralmente comparáveis entre os grupos de vacinação para os 13 sorotipos compartilhados e superiores em VAXNEUVANCE® para os dois sorotipos exclusivos (22F e 33F). As respostas imunes em bebês prematuros recebendo 4 doses de VAXNEUVANCE® foram geralmente compatíveis com os observados na população geral de bebês saudáveis nesses estudos (incluindo bebês prematuros e a termo).

Crianças com doença falciforme

Em um estudo duplo-cego descritivo (Protocolo 023), 104 crianças de 5 a 17 anos de idade com doença falciforme foram randomizados 2:1 para receber uma dose única de VAXNEUVANCE® ou Prevenar 13®. VAXNEUVANCE® foi imunogênica, conforme avaliado pelas CMGs de IgG e pelos TMGs de AOP específicas ao sorotipo 30 dias após a vacinação para todos os 15 sorotipos contidos em VAXNEUVANCE®. As CMGs de IgG e os TMGs de AOP específicas ao sorotipo foram geralmente comparáveis entre os dois grupos de vacinação para os 13 sorotipos compartilhados e superiores em VAXNEUVANCE® para os dois sorotipos exclusivos (22F e 33F).

Crianças que vivem com HIV

Em um estudo duplo-cego descritivo (Protocolo 030), 407 crianças de 6 a 17 anos de idade que vivem com HIV com número de células-T CD4+ ≥ 200 células por microlitro e valores de RNA de HIV plasmático < 50.000 cópias/mL, foram randomizadas para receber uma dose única de VAXNEUVANCE® ou Prevenar 13®, seguida de PNEUMOVAX® 23 (vacina pneumocócica 23-valente [polissacarídica]) dois meses depois. VAXNEUVANCE® foi imunogênica, conforme avaliado pelas CMGs de IgG e pelos TMGs de AOP específicas ao sorotipo 30 dias após a vacinação para todos os 15 sorotipos contidos em VAXNEUVANCE®. As CMGs de IgG e os TMGs de AOP específicas ao sorotipo foram geralmente comparáveis para os 13 sorotipos compartilhados e superiores para os 2 sorotipos exclusivos (22F e 33F). Após a administração sequencial de PNEUMOVAX® 23, as CMGs de IgG e os TMGs de AOP foram geralmente comparáveis 30 dias após a vacinação entre os dois grupos de vacinação para todos os 15 sorotipos contidos em VAXNEUVANCE®.

Adultos que vivem com HIV

Em um estudo duplo-cego descritivo (Protocolo 018), a segurança e a imunogenicidade de VAXNEUVANCE® foram avaliadas em adultos sem vacina pneumocócica com ≥ 18 anos de idade que vivem com HIV, com número de células-T CD4+ ≥ 50 células por microlitro e valores de RNA de HIV plasmático < 50.000 cópias/mL. Neste estudo, 302 participantes foram randomizados para receber VAXNEUVANCE® ou Prevenar 13®, seguida de PNEUMOVAX® 23 dois meses depois. VAXNEUVANCE® foi imunogênica, conforme avaliado pelos TMGs de AOP e pelas CMGs de IgG 30 dias após a vacinação para todos os 15 sorotipos contidos em VAXNEUVANCE®. Após administração sequencial de PNEUMOVAX® 23, os TMGs de AOP e as CMGs de IgG foram geralmente comparáveis 30 dias após a vacinação entre os dois grupos de vacinação para todos os 15 sorotipos contidos em VAXNEUVANCE®.

Indivíduos com Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas

Em um estudo descritivo duplo-cego (Protocolo 022), a segurança e a imunogenicidade de VAXNEUVANCE® foram avaliadas em crianças (≥ 3 anos de idade) e adultos que receberam transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico (alo-TCTH) 3 a 6 meses antes da entrada no estudo. Todos os participantes tinham histórico de enxerto estável e nenhum tinha doença enxerto versus hospedeiro não controlada. Neste estudo, 277 participantes foram randomizados para receber 3 doses de VAXNEUVANCE® ou Prevenar 13®, administradas com um mês de intervalo. Doze meses após o alo-TCTH, os participantes sem doença crônica do enxerto versus hospedeiro (cDEVH) receberam uma única dose de PNEUMOVAX® 23 e aqueles com cDEVH receberam uma quarta dose de VAXNEUVANCE® ou Prevenar 13®. VAXNEUVANCE® foi imunogênico em receptores de alo-TCTH, conforme avaliado por CMGs de IgG e TMGs de AOP 30 dias após a terceira dose de VAXNEUVANCE® para todos os 15 sorotipos contidos na vacina. CMGs de IgG e TMGs de AOP específicos ao sorotipo foram geralmente comparáveis entre os dois grupos de vacinação para os 13 sorotipos compartilhados e mais elevados em VAXNEUVANCE® para seus dois sorotipos únicos (22F e 33F). Da mesma forma, em participantes que receberam VAXNEUVANCE® ou Prevenar 13® doze meses após alo-TCTH, CMGs de IgG e TMGs de AOP 30 dias após a vacinação foram geralmente comparáveis entre os dois grupos de vacinação para os 13 sorotipos compartilhados e mais elevados em VAXNEUVANCE® para seus dois sorotipos únicos (22F e 33F). Nos participantes que receberam PNEUMOVAX® 23 doze meses após o alo-TCTH, CMGs de IgG e TMGs de AOP 30 dias após a vacinação foram geralmente comparáveis entre os dois grupos de vacinação para todos os 15 sorotipos contidos em VAXNEUVANCE®. O perfil de segurança de VAXNEUVANCE® em receptores de alo-TCTH foi geralmente consistente com o perfil de segurança conhecido de VAXNEUVANCE®.

Indivíduos de 18 a 49 anos de idade com condições crônicas e outros fatores de risco

Em um estudo duplo-cego descritivo (Protocolo 017), a segurança e a imunogenicidade de VAXNEUVANCE® foram avaliadas em adultos imunocompetentes de 18 a 49 anos de idade, incluindo indivíduos com um ou mais dos seguintes fatores de risco para doença pneumocócica: diabetes mellitus, doença cardíaca crônica, incluindo insuficiência cardíaca, doença hepática crônica com cirrose compensada, doença pulmonar crônica, incluindo asma persistente e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), tabagismo atual e consumo de álcool aumentado. Os participantes foram randomizados 3:1 para receber VAXNEUVANCE® ou Prevenar 13®, seguido de PNEUMOVAX® 23 seis meses depois. Dos que receberam VAXNEUVANCE®, 54,7% (n=620) possuíam 1 fator de risco e 20,1% (n=228) possuíam 2 ou mais fatores de risco. Em ambos os subgrupos de fator de risco, VAXNEUVANCE® induziu respostas imunes contra todos os 15 sorotipos contidos na vacina, conforme avaliado pelos TMGs de AOP e pelas CMGs de IgG 30 dias após a vacinação, que foram geralmente compatíveis com as observadas na população geral do estudo (veja item **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**). A administração sequencial de VAXNEUVANCE® seguida de PNEUMOVAX® 23 também foi imunogênica contra todos os 15 sorotipos.

Vacinação concomitante

Bebês e crianças

A imunogenicidade das vacinas pediátricas de rotina administradas concomitantemente com VAXNEUVANCE® foi avaliada em 4 estudos duplo-cegos controlados com comparador ativo (Protocolo 025, Protocolo 026, Protocolo 029 e Protocolo 027). No Protocolo 025, aproximadamente 1.200 participantes receberam Rotarix® concomitantemente com as séries primárias para bebês e Infanrix® Hexa concomitantemente com as séries primárias para bebês e dose de reforço de VAXNEUVANCE® ou Prevenar 13®. As respostas imunes contra Rotarix® administrada concomitantemente com VAXNEUVANCE® atenderam aos critérios de não inferioridade, conforme avaliado pelas CMGs de imunoglobulina A antirrotavírus 30 dias após a conclusão da série primária. De forma semelhante, as respostas imunes contra Infanrix® Hexa administrada concomitantemente com VAXNEUVANCE® atenderam aos critérios de não inferioridade, conforme avaliado pela taxa de resposta específica ao antígeno para cada antígeno de Infanrix® Hexa, 30 dias após a dose de reforço.

No Protocolo 026, aproximadamente 1.100 participantes receberam VAXELIS® administrada concomitantemente com todas as 3 doses de VAXNEUVANCE® ou Prevenar 13®. Aos 30 dias após a dose de reforço, as respostas imunes aos antígenos específicos da vacina para VAXELIS® atenderam aos critérios de não inferioridade quando administrados concomitantemente com VAXNEUVANCE®.

*O produto VAXELIS não é registrado no Brasil.

No Protocolo 029, aproximadamente 1.700 participantes receberam vacinas de combinação pentavalente (Pentacel® n=1.199 ou Pentaxim® n=515) administradas concomitantemente com as séries primárias para bebês de VAXNEUVANCE® ou Prevenar 13®. Aproximadamente 1.500 participantes receberam VAQTA®, HIBERIX®, M-M-R® II e VARIVAX® (vacina varicela [atenuada]), administradas concomitantemente com a dose de reforço de VAXNEUVANCE® ou Prevenar 13®. Trinta dias após a conclusão da série primária, as respostas imunes contra os antígenos contidos em Pentacel® e Pentaxim® atenderam aos critérios de não inferioridade quando administrada concomitantemente com VAXNEUVANCE®. Aos 30 dias após a dose de reforço, as respostas imunológicas aos antígenos específicos das vacinas VAQTA®, HIBERIX®, M-M-R® II e VARIVAX® (vacina varicela [atenuada]) atenderam aos critérios de não inferioridade quando administradas concomitantemente com VAXNEUVANCE®.

No Protocolo 027, aproximadamente 900 participantes receberam RECOMBIVAX® HB e RotaTeq® concomitantemente com VAXNEUVANCE® ou Prevenar 13® nas séries primárias para bebês. Trinta dias após a conclusão da série primária, as respostas imunes contra os antígenos específicos das vacinas RECOMBIVAX® HB e RotaTeq® atenderam aos critérios de não inferioridade quando administradas concomitantemente com VAXNEUVANCE®.

Esses estudos dão suporte à administração concomitante de VAXNEUVANCE® com qualquer um dos seguintes antígenos vacinais: difteria, tétano, coqueluche, poliomielite (sorotipos 1, 2 e 3), hepatite A, hepatite B, *Haemophilus influenzae* tipo b, sarampo, caxumba, rubéola, varicela e rotavírus, em vacinas monovalentes ou combinadas.

*Os produtos Pentacel e HIBERIX não são registrados no Brasil.

Adultos

Em um estudo duplo-cego randomizado (Protocolo 021), 1.200 adultos com 50 anos de idade ou mais, com ou sem uma história de vacinação anterior com PNEUMOVAX® 23, foram randomizados para receber VAXNEUVANCE® concomitantemente ou não concomitantemente com a vacina influenza tetravalente inativada sazonal (QIV). Um grupo de vacinação recebeu VAXNEUVANCE® e QIV concomitantemente, seguidas de placebo 30 dias depois. Um segundo grupo de vacinação recebeu QIV e placebo concomitantemente, seguidas de VAXNEUVANCE® 30 dias depois.

VAXNEUVANCE® administrado concomitantemente com QIV é não inferior a VAXNEUVANCE® administrado não concomitantemente com QIV (com base em uma margem de não inferioridade de 2 vezes), conforme avaliado pelos TMGs de AOP pneumocócica 30 dias após a vacinação com VAXNEUVANCE® para todos os 15 sorotipos contidos na vacina. Os TMGs de AOP foram discretamente inferiores para alguns sorotipos quando VAXNEUVANCE® foi administrado concomitantemente com QIV, comparado a VAXNEUVANCE® administrado sozinho. QIV administrado concomitantemente com VAXNEUVANCE® é não inferior a QIV administrado não concomitantemente (com base em uma margem de não inferioridade de 2 vezes), conforme avaliado pelos TMGs de inibição de hemaglutinação (IHA) específica à cepa de influenza 30 dias após a vacinação com QIV para todas as 4 cepas de influenza.

Referências bibliográficas

1. Peterson JT, Stacey HL, MacNair JE, Li J, Hartzel JS, Sterling TM, Benner P, Tamms GM, Musey LK. Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults ≥ 65 years of age previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(3):540-548.
2. Song JY, Chang C, Andrews C, Diez-Domingo J, Oh M, Dagan R, Hartzel J, Pedley A, Li J, Sterling T, Tamms G, Chiarappa JA, Lutkiewicz J, Musey L, Tu Y, Buchwald UK. Safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, followed by sequential PPSV23 vaccination in healthy adults aged ≥ 50 years: A randomized phase III trial (PNEU-PATH). *Vaccine.* 2021 Oct 15;39(43):6422-6436.
3. Hammitt LL, Quinn D, Janczewska E, Pasquel FJ, Tytus R, Reddy KR, Abarca K, Khaertynova IM, Dagan R, McCauley J, Cheon K, Pedley A, Sterling T, Tamms G, Musey L, Buchwald UK. Immunogenicity, Safety, and Tolerability of V114, a 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine, in Immunocompetent Adults Aged 18-49 Years With or Without Risk Factors for Pneumococcal Disease: A Randomized Phase 3 Trial (PNEU-DAY). *Open Forum Infect Dis.* 2021 Dec 18;9(3):ofab605.

4. Mohapi L, Pinedo Y, Osiyemi O, Supparatpinyo K, Ratanasuwan W, Molina J, Dagan R, Tamms G, Sterling T, Zhang Y, Pedley A, Hartzel J, Kan Y, Hurtado K, Musey L, Simon JK, Buchwald UK. Safety and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in adults living with HIV. *AIDS*. 2022 Mar 1;36(3):373-382.
5. Platt HL, Cardona JF, Haranaka M, Schwartz HI, Narejos Perez S, Dowell A, Chang CJ, Dagan R, Tamms GM, Sterling T, Morgan L, Shi Y, Pedley A, Musey LK, Buchwald UK. A phase 3 trial of safety, tolerability, and immunogenicity of V114, 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, compared with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 50 years of age and older (PNEU-AGE). *Vaccine*. 2022 Jan 3;40(1):162-172.
6. Simon JK, Staerke NB, Hemming-Harlo M, Layle S, Dagan R, Shekar T, Pedley A, Jumes P, Tamms G, Sterling T, Musey L, Buchwald UK. Lot-to-lot consistency, safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in healthy adults aged ≥ 50 years: A randomized phase 3 trial (PNEU-TRUE). *Vaccine*. 2022 Feb 23;40(9):1342-1351.
7. Severance R, Schwartz H, Dagan R, Connor L, Li J, Pedley A, Hartzel, Sterling TM, Nolan KM, Tamms GM, Musey LK, Buchwald UK. Safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, administered concomitantly with influenza vaccine in healthy adults aged ≥ 50 years: a randomized phase 3 trial (PNEU-FLU). *Hum Vaccin Immunother*. 2021 Nov 2;1-14.
8. Platt HL, Greenberg D, Tapiero B, Clifford RA, Klein NP, Hurley DC, Shekar T, Li J, Hurtado K, Su SC, Nolan KM, Acosta CJ, McFetridge RD, Bickham K, Musey LK. A Phase II Trial of Safety, Tolerability and Immunogenicity of V114, a 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine, Compared With 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 Aug;39(8):763-770.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Classe terapêutica

VAXNEUVANCE® é uma vacina polissacarídica conjugada que protege contra doença invasiva, pneumonia e otite média aguda causadas por *Streptococcus pneumoniae*.

Mecanismo de ação

VAXNEUVANCE® contém polissacarídeos pneumocócicos capsulares específicos ao sorotipo, cada um deles conjugado a uma proteína carreadora (CRM₁₉₇), e induz anticorpos que aumentam a opsonização, a fagocitose e a morte de pneumococos para proteger contra a doença pneumocócica. VAXNEUVANCE® induz uma resposta imune dependente de células T. As células T auxiliares específicas da proteína carreadora apoiam a especificidade, a funcionalidade e a maturação de células B específicas ao sorotipo.

As respostas imunes após a exposição natural ao *S. pneumoniae* ou após a vacinação podem ser determinadas através de medições da AOP e de respostas de IgG. A AOP representa anticorpos funcionais capazes de opsonizar polissacarídeos pneumocócicos capsulares para apresentação a células fagocitárias para engolfamento e morte subsequente e é considerada uma medida imunológica substituta importante de proteção contra a doença pneumocócica em adultos. Os títulos de AOP são expressos como o recíproco da diluição sérica mais alta que reduz a sobrevivência dos pneumococos em pelo menos 50%. Respostas imunes específicas ao sorotipo (AOP e IgG) para os 15 sorotipos contidos em VAXNEUVANCE® foram medidas usando um ensaio opsonofagocítico multiplexo validado (AOPM) e um ensaio eletroquimioluminescente pneumocócico (Pn ECL) validado, conectado ao ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) padrão da OMS. Em crianças, um nível de anticorpos IgG específicos ao sorotipo que corresponde a $\geq 0,35$ mcg/mL usando o ELISA da OMS tem sido utilizado como o valor limite para avaliação clínica de vacinas pneumocócicas conjugadas.

Toxicologia em animais

Toxicidade de dose repetida e tolerância local

Estudos de toxicidade de dose repetida em ratos com doses até 17 vezes a dose humana para bebês e até 200 vezes a dose humana para adultos em uma base de mcg/kg, que incluíam uma avaliação de toxicidade de dose única e tolerância local, não revelaram perigo a humanos.

Carcinogênese

VAXNEUVANCE® não foi avaliada quanto ao potencial de causar carcinogenicidade.

Mutagênese

VAXNEUVANCE® não foi avaliada quanto ao potencial de causar genotoxicidade.

Reprodução

VAXNEUVANCE® administrada a ratas fêmeas em uma dose de aproximadamente 200 vezes a dose humana para adultos em uma base de mcg/kg não teve efeitos sobre o desempenho do acasalamento, a fertilidade ou a sobrevivência embrionária/fetal.

Desenvolvimento

VAXNEUVANCE® administrada a ratos fêmeas em uma dose de aproximadamente 200 vezes a dose humana para adultos em uma base de mcg/kg não teve efeitos adversos sobre o desenvolvimento pré-desmame. Foram detectados na prole anticorpos contra todos os 15 sorotipos contidos em VAXNEUVANCE®, atribuíveis à aquisição de anticorpos maternos via transferência placentária durante a gestação e, possivelmente, via lactação.

4. CONTRAINDICAÇÕES

VAXNEUVANCE® é contraindicado em indivíduos com uma história de reação alérgica grave (por exemplo, anafilaxia) a qualquer componente da vacina ou a qualquer vacina contendo toxoide diftérico (veja item **COMPOSIÇÃO**).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Indivíduos com imunocompetência alterada, incluindo aqueles que recebem terapia imunossupressora, podem ter uma resposta imune reduzida contra VAXNEUVANCE® (veja item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Uso com terapias imunossupressoras** e item **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA, Estudos clínicos conduzidos em população especial**).

A resposta imunológica à vacina pode ser alterada se o paciente estiver sob tratamento imunossupressor.

O potencial risco de apneia deve ser considerado ao administrar qualquer vacina intramuscular a bebês nascidos prematuramente. Como o benefício da vacinação é alto neste grupo de bebês, a vacinação geralmente não deve suspensa ou postergada. Assim como com qualquer vacina, VAXNEUVANCE® pode não proteger todos os receptores da vacina.

Gravidez e lactação

Gravidez

Categoria de risco: B

Dados em animais

Estudos de toxicidade no desenvolvimento e reprodutiva têm sido realizados em ratas fêmeas com uma dose de aproximadamente 200 vezes a dose de humanos adultos em uma base de mcg/kg. Nestes estudos, as ratas fêmeas receberam VAXNEUVANCE® (32 mcg/rato/dose) por injeção intramuscular 28 dias e 7 dias antes do acasalamento, no dia de gestação 6 e no dia de lactação 7. Não houve evidência de letalidade embriofetal ou malformações e variações fetais e não foram observados efeitos adversos sobre o desenvolvimento pré-desmame. Foram detectados na prole anticorpos contra todos os 15 sorotipos contidos em VAXNEUVANCE®, atributáveis à aquisição de anticorpos maternos via transferência placentária durante a gestação e, possivelmente, via lactação.

Dados em humanos

Não há estudos adequados e bem controlados de VAXNEUVANCE® em mulheres grávidas e os dados em humanos disponíveis a partir dos estudos clínicos com VAXNEUVANCE® não estabeleceram a presença ou ausência de risco associado à vacina durante a gravidez. A decisão de vacinar uma mulher que está grávida deve considerar o risco da doença pneumocócica à mulher; VAXNEUVANCE® deve ser administrado somente se claramente necessário.

Lactação

Não se sabe se esta vacina é excretada no leite humano.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Uso pediátrico

A segurança e efetividade de VAXNEUVANCE® em crianças menores de 6 semanas de idade não foram estabelecidas.

Uso geriátrico

Dos 4.344 indivíduos com 50 anos de idade ou mais que receberam VAXNEUVANCE®, 2.470 (56,9%) tinham 65 anos de idade ou mais e 479 (11,0%) tinham 75 anos de idade ou mais (veja item **9. REAÇÕES ADVERSAS** e item **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas

Espera-se que VAXNEUVANCE® tenha influência nula ou insignificante sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Uso com outras vacinas

Bebês e crianças com menos de 2 anos de idade

VAXNEUVANCE® pode ser administrada concomitantemente com outras vacinas pediátricas de rotina (veja item **9. REAÇÕES ADVERSAS** e item **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

Crianças e adolescentes de 2 a 17 anos de idade

Não há dados sobre a administração concomitante de VAXNEUVANCE® com outras vacinas.

Adultos

VAXNEUVANCE® pode ser administrada concomitantemente com a vacina influenza inativada (veja item **9. REAÇÕES ADVERSAS** e item **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**). Não há dados sobre a administração concomitante de VAXNEUVANCE® com outras vacinas.

Uso com terapias imunossupressoras

Terapias imunossupressoras, incluindo irradiação, antimetabólitos, agentes alquilantes, medicamentos citotóxicos, corticosteroides, proteínas terapêuticas e imunomoduladores direcionados, podem reduzir a resposta imune contra vacinas (veja item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira (2°C a 8°C). Não congelar.

Manter nesta embalagem até o final do uso.

Manter na embalagem original para proteger da luz.

VAXNEUVANCE® deve ser administrado o mais rápido possível após ser retirada do refrigerador.

No evento de excursões de temperatura temporárias, os dados de estabilidade indicam que VAXNEUVANCE® é estável em temperaturas de até 25°C por 48 horas.

Prazo de validade: 36 meses.

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

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

Aparência: a vacina VAXNEUVANCE® é uma suspensão injetável opalescente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Geral

O esquema de vacinação de VAXNEUVANCE® deve estar baseado em recomendações oficiais.

Dose

Administrar uma dose de 0,5 mL de VAXNEUVANCE® intramuscularmente.

Método de administração

Somente para uso intramuscular. Não injetar intravascularmente.

O local para injeção preferido é o aspecto anterolateral da coxa em bebês ou o músculo deltoide da parte superior do braço em crianças e adultos. A vacina não deve ser injetada na área dos glúteos ou em áreas onde possa haver tronco nervoso e/ou vasos sanguíneos importantes.

Uso pediátrico

Esquema de vacinação de rotina para bebês e crianças

Esquema de 3 doses (duas séries de doses primárias seguidas de uma dose de reforço)

O esquema de vacinação consiste em 3 doses de VAXNEUVANCE®, sendo a primeira dose administrada logo às 6 semanas de idade, e uma segunda dose administrada 8 semanas depois. A terceira dose deve ser administrada aproximadamente aos 11 a 15 meses de idade.

Esquema de 4 doses (três séries de doses primárias seguidas de uma dose de reforço)

O esquema de vacinação consiste em 4 doses de VAXNEUVANCE®, sendo a primeira dose administrada logo às 6 a 12 semanas de idade, com um intervalo de 4 a 8 semanas entre as doses da série primária. A quarta dose deve ser administrada aproximadamente aos 11 a 15 meses de idade e pelo menos 2 meses após a terceira dose.

Bebês prematuros

Os bebês prematuros (<37 semanas de gestação ao nascimento) devem receber um esquema de 4 doses (três séries de doses primárias seguidas de uma dose de reforço) de VAXNEUVANCE®, sendo a primeira dose administrada logo às 6 a 12 semanas de idade, com um intervalo de 4 a 8 semanas entre as doses da série primária. A quarta dose deve ser administrada aproximadamente aos 11 a 15 meses de idade e pelo menos 2 meses após a terceira dose (veja item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** e item **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA, Estudos clínicos conduzidos em população especial**).

Vacinação anterior com outra vacina pneumocócica conjugada

O esquema de vacinação pode ser concluído com VAXNEUVANCE® se iniciado com outra vacina pneumocócica conjugada (veja item **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

Esquema de vacinação de recuperação (catch-up) para crianças de 7 meses a 17 anos de idade

Para crianças de 7 meses a 17 anos de idade sem vacina pneumocócica, ou que não foram completamente vacinadas ou que concluíram um esquema de dose com vacinas pneumocócicas conjugadas de menor valência, deve ser considerado o seguinte esquema de recuperação (catch-up):

Bebês de 7 a 11 meses de idade

Três doses, sendo as duas primeiras doses administradas em um intervalo de pelo menos 4 semanas. A terceira dose é administrada após 12 meses de idade, separada da segunda dose por pelo menos 2 meses.

Crianças de 12 a 23 meses de idade

Duas doses, com um intervalo de 2 meses entre as doses.

Crianças e adolescentes de 2 a 17 anos de idade

Uma dose única.

Se uma vacina pneumocócica conjugada anterior tiver sido administrada, devem se passar pelo menos 2 meses antes de receber VAXNEUVANCE®.

Uso adulto

Uma dose única.

Populações Especiais

O esquema posológico em populações especiais deve ser guiado pelas recomendações oficiais e pode incluir mais de uma dose de VAXNEUVANCE® (veja item **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA, Estudos clínicos conduzidos em população especial**).

Instruções de uso

VAXNEUVANCE® não deve ser diluída ou misturada com outras vacinas. A dose completa recomendada da vacina deve ser usada. Quando VAXNEUVANCE® for administrada ao mesmo tempo que outra(s) vacina(s) injetável(eis), as vacinas devem sempre ser administradas em locais de injeção diferentes (veja item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Uso com outras vacinas**).

Uma vez que este produto é uma suspensão que contém um adjuvante, segure horizontalmente e agite vigorosamente imediatamente antes de usar para obter uma suspensão opalescente no recipiente da vacina. Não utilize a vacina se esta não puder ser ressuspensa. Medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto a materiais particulados e descoloração antes da administração. Este produto não deve ser usado se for encontrado material particulado ou descoloração.

A seringa preenchida é somente para uso único e não deve ser usada para mais de um indivíduo. Fixe uma agulha girando no sentido horário até que a agulha se encaixe na seringa de forma segura. Injete o conteúdo completo da seringa. Tenha cuidado para evitar danos causados por uma picada de agulha acidental.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiência em estudos clínicos

As reações adversas relatadas em estudos clínicos para todas as faixas etárias estão listadas nesta seção por classe de sistema de órgãos, em ordem decrescente de frequência e gravidade. A frequência é definida da seguinte forma:

- Muito comum ($\geq 1/10$)
- Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
- Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
- Muito raro ($< 1/10.000$)
- Desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

Resumo do perfil de segurança

População pediátrica

Bebês e crianças de 6 semanas a menos de 2 anos

A segurança de VAXNEUVANCE® em bebês saudáveis (a partir de 6 semanas de idade na primeira vacinação) e crianças (11 até 15 meses de idade) foi avaliada em 5 estudos clínicos com um total de 7.229 participantes.

Em 4 desses estudos, a segurança de VAXNEUVANCE® foi avaliada quando administrado como um regime de 4 doses aos 2, 4, 6 e 12 a 15 meses de idade. Um quinto estudo avaliou a segurança do VAXNEUVANCE® quando administrado como um regime de 3 doses administrado aos 2, 4 e 11 a 15 meses de idade.

Todos os 5 estudos avaliaram a segurança de VAXNEUVANCE® quando administrado concomitantemente com outras vacinas pediátricas de rotina. Um desses estudos também avaliou a segurança de regimes mistos de 4 doses em participantes que completaram o regime com VAXNEUVANCE® após receber uma ou mais doses de Prevenar 13®. Além disso, 4 desses estudos avaliaram a segurança em bebês prematuros (< 37 semanas de gestação ao nascimento) (veja item **2. RESULTADOS DE**

EFICÁCIA, Estudos clínicos conduzidos em população especial). Em todos os 5 estudos, 4.286 participantes receberam um regime completo de VAXNEUVANCE®, 2.405 participantes receberam um regime completo de Prevenar 13® e 538 participantes receberam um regime misto.

As reações adversas mais frequentemente relatadas após cada dose de VAXNEUVANCE® foram irritabilidade, pirexia $\geq 38^{\circ}\text{C}$, sonolência, dor no local da injeção, eritema no local da injeção, diminuição do apetite, inchaço no local da injeção e endurecimento no local da injeção com base nos resultados de 3.589 participantes de 4 estudos clínicos (Tabela 8), excluindo os participantes que receberam regimes mistos de 4 doses. A maioria das reações adversas solicitadas foram leves a moderadas (com base na intensidade ou tamanho) e de curta duração (≤ 3 dias). Reações graves (definidas como extremamente angustiado ou incapaz de realizar atividades habituais ou tamanho $> 7,6$ cm) ocorreram em $\leq 1,3\%$ dos bebês e crianças após cada dose, com exceção da irritabilidade que ocorreu em $\leq 5,2\%$ dos participantes.

Lista tabulada de reações adversas

As reações adversas locais e sistêmicas foram solicitadas diariamente após a vacinação até 14 dias. As reações adversas não solicitadas também foram relatadas por 14 dias após a vacinação.

Tabela 8: Lista tabulada de reações adversas em bebês e crianças de 6 semanas a menos de 2 anos de idade

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	Muito comum	Apetite diminuído
Distúrbios psiquiátricos	Muito comum	Irritabilidade
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum	Sonolência
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Comum	Urticária
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Muito comum	Pirexia $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Dor no local da injeção Eritema no local da injeção Inchaço no local da injeção Endurecimento no local da injeção
	Incomum	Pirexia $\geq 40^{\circ}\text{C}$ Urticária no local da injeção

Informações adicionais para outros regimes de dosagem ou esquemas de vacinação

Regime de dose mista de diferentes vacinas pneumocócicas conjugadas

Os perfis de segurança dos regimes mistos de 4 doses de VAXNEUVANCE® e Prevenar 13® foram geralmente comparáveis aos dos regimes completos de 4 doses de VAXNEUVANCE® ou Prevenar 13®.

Esquema de vacinação de recuperação (catch-up)

A segurança também foi avaliada como um esquema de vacinação de recuperação (catch-up) em 126 bebês e crianças saudáveis de 7 meses a menos de 2 anos de idade que receberam 2 ou 3 doses de VAXNEUVANCE® com base na idade na inclusão. O perfil de segurança do esquema de vacinação de recuperação (catch-up) foi geralmente consistente com o perfil de segurança do esquema de vacinação de rotina iniciado de 6 a 12 semanas de idade.

Crianças e adolescentes de 2 a menos de 18 anos de idade

A segurança de VAXNEUVANCE® em crianças e adolescentes saudáveis foi avaliada em um estudo que incluiu 352 participantes de 2 a menos de 18 anos de idade, dos quais 177 receberam uma dose única de VAXNEUVANCE®. Nesta coorte etária, 42,9% de todos os participantes tinham histórico de vacinação anterior com uma vacina pneumocócica conjugada de menor valência.

As reações adversas mais frequentemente relatadas foram dor no local da injeção, mialgia, inchaço no local da injeção, eritema no local da injeção, fadiga, cefaleia, endurecimento no local da injeção e pirexia $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (Tabela 9). A maioria das reações adversas solicitadas foram leves a moderadas (com base na intensidade ou tamanho) e de curta duração (≤ 3 dias); reações graves (definidas como extremamente angustiado ou incapaz de realizar atividades habituais ou tamanho $> 7,6$ cm) ocorreram em $\leq 4,5\%$ das crianças e adolescentes.

Lista tabulada de reações adversas

As reações adversas locais e sistêmicas foram solicitadas diariamente após a vacinação até 14 dias. As reações adversas não solicitadas também foram relatadas por 14 dias após a vacinação.

Tabela 9: Lista tabulada de reações adversas em crianças e adolescentes de 2 a menos de 18 anos de idade

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	Comum	Apetite diminuído
Distúrbios psiquiátricos	Comum	Irritabilidade
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum	Cefaleia
	Comum	Sonolência
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Comum	Urticária
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Muito comum	Mialgia
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Muito comum	Dor no local da injeção Inchaço no local da injeção Eritema no local da injeção Fadiga
	Comum	Endurecimento no local da injeção Pirexia $\geq 38^{\circ}\text{C}$

Diferentes eventos adversos sistêmicos foram solicitados para participantes de 2 a <3 anos de idade, do que para participantes ≥ 3 a menos de 18 anos de idade. Para participantes <3 anos de idade (VAXNEUVANCE® N=32, Prevenar 13® N=28), diminuição do apetite, irritabilidade, sonolência e urticária foram solicitadas do Dia 1 ao Dia 14 após a vacinação. Para participantes ≥ 3 a menos de 18 anos de idade, fadiga, cefaleia, mialgia e urticária foram solicitadas do Dia 1 ao Dia 14 após a vacinação.

Informações adicionais em populações especiais

Crianças que vivem com HIV

A segurança também foi avaliada em 203 crianças e adolescentes de 6 a 18 anos que vivem com HIV que receberam uma dose única de VAXNEUVANCE®. O perfil de segurança de VAXNEUVANCE® em crianças que vivem com HIV foi geralmente consistente com o perfil de segurança em crianças saudáveis.

Crianças com doença falciforme

A segurança também foi avaliada em 69 crianças e adolescentes de 5 a 18 anos de idade com doença falciforme que receberam uma dose única de VAXNEUVANCE®. O perfil de segurança de VAXNEUVANCE® em crianças com doença falciforme foi geralmente consistente com o perfil de segurança em crianças saudáveis.

Adultos com idade igual ou superior a 18 anos

A segurança de VAXNEUVANCE® em adultos saudáveis e imunocompetentes foi avaliada em 6 estudos clínicos em 7.136 adultos ≥ 18 anos de idade. VAXNEUVANCE® foi administrado a 5.478 adultos; 1.134 tinham 18 a 49 anos de idade, 1.874 tinham 50 a 64 anos de idade e 2.470 tinham 65 anos de idade ou mais. Daqueles que receberam VAXNEUVANCE®, 5.101 adultos nunca tinham recebido vacina pneumocócica e 377 adultos foram previamente vacinados com PNEUMOVAX® 23 pelo menos 1 ano antes da inclusão.

As reações adversas relatadas com mais frequência após a vacinação com VAXNEUVANCE® foram solicitadas e incluíram dor, eritema e inchaço no local da injeção, fadiga, cefaleia, artralgia e mialgia. A maioria das reações adversas solicitadas foram leves (com base na intensidade ou tamanho) e de curta duração (≤ 3 dias); reações graves (definidas como um evento que impede a atividade diária normal ou tamanho > 10 cm) ocorreram em $\leq 1,5\%$ dos adultos.

No geral, as categorias de frequência foram consistentes em todas as faixas etárias, com exceção da artralgia que foi muito comum ($\geq 1/10$) em adultos de 18 a 49 anos e comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) em todas as outras faixas etárias. Os adultos mais velhos relataram menos reações adversas do que os adultos mais jovens, independentemente do grupo de vacinação.

Lista tabulada de reações adversas

As reações adversas locais e sistêmicas foram solicitadas diariamente após a vacinação por 5 e 14 dias, respectivamente. As reações adversas não solicitadas foram relatadas por 14 dias após a vacinação. A tabela apresentada abaixo é baseada em dados de segurança de 4 estudos clínicos em adultos sem vacinação pneumocócica anterior que receberam VAXNEUVANCE®, dos quais 3.032 tinham ≥ 50 anos de idade e 1.134 tinham 18 a 49 anos de idade.

Tabela 10: Resumo tabulado das reações adversas após a administração de VAXNEUVANCE® em estudos clínicos de adultos sem vacinação pneumocócica anterior

Classe de sistema de órgãos	Frequência	Reações adversas
-----------------------------	------------	------------------

Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum	Cefaleia
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Muito comum	Mialgia
	Comum	Artralgia*
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Muito comum	Dor no local da injeção Inchaço no local da injeção Eritema no local da injeção Fadiga
	Comum	Prurido no local da injeção Pirexia

*Muito comum em adultos de 18 a 49 anos de idade

As frequências de reações adversas em adultos previamente vacinados com PNEUMOVAX® 23 foram geralmente consistentes com aquelas descritas na Tabela 10.

Uso concomitante com vacina contra influenza

As frequências de reações adversas em adultos que receberam vacina inativada contra influenza concomitantemente com VAXNEUVANCE®, incluindo aqueles com vacinação anterior com PNEUMOVAX® 23, foram geralmente consistentes com as descritas na Tabela 10.

Informações adicionais em populações especiais

Adultos de 18 a 49 anos de idade com condições crônicas e outros fatores de risco

As frequências de reações adversas em adultos de 18 a 49 anos de idade com 1 fator de risco ou 2 ou mais fatores de risco para doença pneumocócica foram geralmente consistentes com as descritas na Tabela 10.

Adultos que vivem com HIV

As frequências de reações adversas em adultos que vivem com HIV foram geralmente consistentes com as descritas na Tabela 10.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há dados disponíveis sobre superdosagem.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0171.0235

Importado e Registrado por:
Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.
Av. Dr. Chucri Zaidan, 296 - São Paulo/SP
CNPJ: 03.560.974/0001-18 - Brasil

CONECTA MSD 0800-0122232

e-mail: online@merck.com

Site: msd.com.br

Produzido por:
MSD International GmbH T/A MSD Ireland
Carlow, Irlanda

Venda sob prescrição

VAXNEUVANCE_BU06_072022_VPS



Copyright © 2023-2025 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, EUA, e suas afiliadas.
Todos os direitos reservados.

Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/04/2025	0465610/25-5	11958 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado - Moderada	13/11/2025	- 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - DIZERES LEGAIS	VPS	SUS INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML SUS INJ CT 10 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
03/10/2024	1358417/24-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	- 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - DIZERES LEGAIS	VPS	SUS INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML SUS INJ CT 10 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
22/09/2023	1009187/23-6	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	22/03/2022	1341879/22-3	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de Produto Novo	08/05/2023	Versão Inicial de texto de bula	VPS	SUS INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML SUS INJ CT 10 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
			Mesmo da submissão eletrônica	Mesmo da submissão eletrônica	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	Mesmo da submissão eletrônica	Dizeres Legais		