

VACINA PNEUMOCÓCICA 10 VALENTE (CONJUGADA)

INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLÓGICOS – BIO-MANGUINHOS / FIOCRUZ

SUSPENSÃO INJETÁVEL

1DOSE

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

VACINA PNEUMOCÓCICA 10-VALENTE (CONJUGADA)

APRESENTAÇÕES

FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injetável para administração intramuscular.

Embalagens contendo:

10 e 12 frascos-ampola x 0,5 mL

VIA DE ADMINISTRAÇÃO

USO EXCLUSIVAMENTE INTRAMUSCULAR

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

COMPOSIÇÃO

Cada dose (0,5 mL) da vacina reconstituída contém:

Conjugado de <i>Streptococcus pneumoniae</i> tipo 1 e proteína D de <i>Haemophilus influenzae</i> (proporção média PD/OS: 1,6) 1mcg PS1 \cong 1,6 mcg PD
Conjugado de <i>Streptococcus pneumoniae</i> tipo 4 e proteína D de <i>Haemophilus influenzae</i> (proporção média PD/PS: 1,7) 3 mcg PS4 \cong 5,1 mcg PD
Conjugado de <i>Streptococcus pneumoniae</i> tipo 5 e proteína D de <i>Haemophilus influenzae</i> (proporção média PD/PS: 1,0) 1 mcg PS5 \cong 1,0 mcg PD
Conjugado de <i>Streptococcus pneumoniae</i> tipo 6B e proteína D de <i>Haemophilus influenzae</i> (proporção média PD/PS: 0,8) 1 mcg PS6B \cong 0,8 mcg PD
Conjugado de <i>Streptococcus pneumoniae</i> tipo 7F e proteína D de <i>Haemophilus influenzae</i> (proporção média PD/PS: 1,1) 1 mcg PS7F \cong 1,1 mcg PD
Conjugado de <i>Streptococcus pneumoniae</i> tipo 9V e proteína D de <i>Haemophilus influenzae</i> (proporção média PD/PS: 1,4) 1 mcg PS9V \cong 1,4 mcg PD
Conjugado de <i>Streptococcus pneumoniae</i> tipo 14 e proteína D de <i>Haemophilus influenzae</i> (proporção média PD/PS: 1,4) 1 mcg PS14 \cong 1,4 mcg PD
Conjugado de <i>Streptococcus pneumoniae</i> tipo 18C e toxóide tetânico (proporção média TT/PS: 2,6) 3 mcg PS18C \cong 8 mcg TT
Conjugado de <i>Streptococcus pneumoniae</i> tipo 19F e toxóide diftérico (proporção média TD/PS: 1,6) 3 mcg PS19F \cong 5 mcg TD
Conjugado de <i>Streptococcus pneumoniae</i> tipo 23F e proteína D de <i>Haemophilus influenzae</i> (proporção média PD/PS: 0,6) 1 mcg PS23F \cong 0,6 mcg PD
Ex excipientesq.s.p 0,5 mL

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

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Imunização ativa de bebês e crianças de 6 semanas a 5 anos de idade contra doença invasiva e otite média aguda causadas por *Streptococcus pneumoniae* sorotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F. Veja as seções “Características Farmacológicas” e “Advertências” para informações de proteção contra sorotipos específicos de pneumococos.

A administração da vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) 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 sorotipos nas diferentes áreas geográficas.

2. RESULTADO DE EFICÁCIA

Dados epidemiológicos

Doença pneumocócica invasiva - DPI (incluindo sepse, meningite, pneumonia bacterêmica e bacteremia)

Os 10 sorotipos incluídos nesta vacina representam os principais sorotipos causadores de doenças em todo o mundo e abrangem aproximadamente de 50% a 96% de DPI em crianças menores de 5 anos de idade.

Otite média aguda (OMA)

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

Doença pneumocócica invasiva - DPI (incluindo sepse, meningite, pneumonia bacterêmica e bacteremia)

A eficácia protetora da **vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)** contra a DPI não foi avaliada. Conforme recomendado pela OMS, a avaliação da eficácia potencial contra a DPI foi baseada na comparação das respostas imunes aos sete sorotipos comuns entre a **vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)** e a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada), para a qual a eficácia protetora foi anteriormente avaliada. Foram também medidas as respostas imunológicas aos três sorotipos adicionais da **vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)**.

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

A porcentagem de indivíduos vacinados que atingiram o limite para os três sorotipos adicionais (1, 5 e 7F) da **vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)** foi respectivamente 97,3%, 99,0% e 99,5% e foi pelo menos tão boa como a resposta agregada da vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) contra os 7 sorotipos comuns (95,8%).

Tabela 1: Análise comparativa entre a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) e a vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) em porcentagem de indivíduos com concentrações de anticorpos $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$, um mês após a 3^a dose.

Anticorpos	vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)		vacina pneumocócica 7-valente (conjugada)		Diferença em % $\geq 0,20 \mu\text{g/ml}$ vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) menos vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)		96,5%CI
	N	%	N	%	%		
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 Geométricas Médias (*Geometric Mean Concentrations - GMC*) de anticorpos após a vacinação primária conferidas pela **vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)** contra os sete sorotipos comuns foram inferiores às conferidas pela vacina pneumocócica 7-valente (conjugada). As GMC antes da dose de reforço (8 a 12 meses após a última dose da vacinação primária) foram no geral idênticas para as duas vacinas. Após a dose de reforço, as GMC conferidas pela **vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)** foram inferiores para a maioria dos sorotipos comuns com a **vacina pneumocócica 7-valente (conjugada)**.

No mesmo ensaio clínico, a **vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)** demonstrou gerar anticorpos funcionais contra todos os sorotipos da vacina. Para cada um dos sete sorotipos comuns, 87,7 a 100% dos indivíduos vacinados com a **vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)**, e 92,1 a 100% dos indivíduos vacinados com a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) atingiram títulos OPA ≥ 8 , um mês após a terceira dose. A diferença entre ambas as vacinas em termos de porcentagem de indivíduos com títulos OPA ≥ 8 foi <5% para todos os sorotipos comuns, incluindo o 6B e 23F. Após a imunização primária e de reforço, os Títulos Geométricos Médios (*Geometric Mean Titres - GMT*) de anticorpos OPA conferidos pela **vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)** foram inferiores aos obtidos pela vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) para os sete sorotipos comuns, exceto para o sorotipo 19F.

Para os sorotipos 1, 5 e 7F, as porcentagens de indivíduos vacinados com a **vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)** 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 sorotipos 1 e 5 foi inferior em magnitude comparada à resposta para cada um dos outros sorotipos. As implicações deste achado para a eficácia protetora não são conhecidas. A resposta para o sorotipo 7F foi no mesmo intervalo que a dos sete sorotipos comuns às duas vacinas.

O impacto direto da **vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)** sobre a DPI varia entre os países e estima-se que oscile entre 54% e 88%, dependendo da proporção de DPIS causadas pelos sorotipos contidos na vacina.

A administração da quarta dose (dose de reforço) no segundo ano de vida demonstrou a resposta de anticorpo anamnética medida por ELISA e OPA para os 10 sorotipos incluídos na vacina demonstrando a indução da memória imunológica após o curso primário de 3 doses.

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

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

A eficácia da vacina 11Pn-PD contra a primeira ocorrência de um episódio de OMA por um sorotipo da vacina foi de 52,6% (IC 95%: 35,0; 65,5). A eficácia específica por sorotipo contra o primeiro episódio de OMA foi demonstrada para os sorotipos 6B (86,5%, IC 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 sorotipos da vacina, o número de casos de OMA foi muito limitado para permitir que seja retirada qualquer conclusão sobre a eficácia. A eficácia contra qualquer episódio de OMA devido a qualquer sorotipo pneumocócico 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 sorotipos não incluídos na vacina. A eficácia estimada da vacina contra qualquer episódio clínico de otite média, independentemente da etiologia, foi de 33,6% (IC 95%: 20,8; 44,3).

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 sorotipos da vacina pneumocócica 10-valente (conjugada), (juntamente com o

sorotipo 3 para o qual não foi demonstrada eficácia), ou uma vacina controle (vacina hepatite A), de acordo com o esquema de vacinação 3, 4, 5 e 12-15 meses.

Com base na ligação imunológica da resposta funcional (OPA) da vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) com a formulação 11-valente administrada no POET, é esperado que a vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) confira eficácia protetora idêntica contra a OMA pneumocócica.

Dados adicionais de imunogenicidade

Em oito ensaios clínicos realizados em vários países da Europa, no Chile e nas Filipinas, avaliou-se a imunogenicidade da vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) após a série de vacinação primária de três doses (N=3.089), de acordo com diferentes esquemas vacinais (de 6-10-14 semanas, 2-3-4, 3-4-5 meses ou 2-4-6 meses de idade). A quarta dose (de reforço) foi administrada a 1.976 indivíduos em seis ensaios clínicos. No geral observaram-se respostas semelhantes com os diferentes esquemas, embora se tenham verificado respostas imunes um pouco superiores para o de 2-4-6 meses.

Uma dose de desafio simples com polissacarídeo aos 12 meses de idade gerou resposta anamnésica de anticorpos para os dez sorotipos pneumocócicos incluídos na vacina, o que se considerou indicativo de indução de memória imunológica depois da série primária da vacina pneumocócica 10-valente (conjugada).

Catch-up

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

O primeiro estudo avaliou a vacinação em crianças com idade entre 7 e 11 meses, 12 e 23 meses e 2 a 5 anos.

No grupo de 7 a 11 meses, as crianças receberam duas doses primárias seguidas de uma dose de reforço no segundo ano de vida. As respostas imunológicas depois da dose de reforço da vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) nesse grupo etário foram, em geral, semelhantes às observadas depois da dose de reforço em bebês com menos de 6 meses de idade sensibilizados com três doses.

A resposta imunológica gerada depois de duas doses da vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) em crianças de 12 a 23 meses de idade foi comparável à resposta gerada depois de três doses em bebês, com exceção dos sorotipos 18C e 19F, para os quais as respostas foram maiores nas crianças de 12 a 23 meses. A necessidade de dose de reforço depois de duas doses em crianças de 12 a 23 meses de idade não foi estabelecida.

No grupo de 2 a 5 anos de idade, no qual as crianças receberam uma dose da vacina pneumocócica 10-valente (conjugada), as GMCs de anticorpos por ELISA para seis dentre dez sorotipos da vacina foram similares às atingidas depois de esquema de vacinação de três doses em bebês, embora se revelassem inferiores para quatro dentre dez sorotipos da vacina (sorotipos 1, 5, 14 e 23F) e para a antiproteína D. Os GMTs por OPA foram semelhantes ou maiores depois da dose única do que após o curso primário de três doses em bebês, exceto para o sorotipo 5.

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

Num total de oito ensaios clínicos, realizados em vários países da Europa, Chile e Filipinas, a imunogenicidade da vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) 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 imunes um pouco superiores foram verificadas para o esquema de 2-4-6 meses.

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 vacinação primária, seguidas de uma dose de reforço no segundo ano de vida. Nesta faixa etária, a resposta imunológica após a dose de reforço da vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) foi no geral semelhante à observada após a dose de reforço nos bebês imunizados com 3 doses abaixo dos 6 meses de idade.

A resposta imune conferida após as duas doses da vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) em crianças dos 12-23 meses de idade foi comparável à resposta conferida após as três doses em bebês, exceto 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 vacinação primária em bebês seguidas de dose de reforço ou após a imunização primária com duas doses em crianças mais velhas.

Num ensaio clínico, foi demonstrado que a vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) pode ser administrada com segurança como dose de reforço no segundo ano de vida a crianças que receberam as 3 doses da vacinação primária com a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada). Este ensaio clínico demonstrou que a resposta imune contra os 7 sorotipos comuns foi comparável à conferida pela dose de reforço da vacina pneumocócica 7-valente (conjugada). Contudo, as crianças que recebem vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) para a série de vacinação primária não estarão imunizadas contra os sorotipos adicionais incluídos na vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) (1, 5 e 7F). Portanto, o grau e a duração de proteção contra a doença pneumocócica invasiva e a otite média devido a estes três sorotipos em crianças desta faixa etária após uma dose única da vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) não podem ser previstos.

Dados de segurança pré-clínicos

Os estudos com a formulação da vacina 11-valente, representativa da vacina pneumocócica 10-valente (conjugada), não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única e dose repetida.

3. CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS

Características farmacológicas

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

A vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) é uma vacina conjugada de polissacarídeos pneumocócicos, que utiliza a proteína D como principal proteína transportadora. A proteína D é uma proteína de superfície presente em todas as cepas de *Haemophilus influenzae*, inclusive o *Haemophilus influenzae* não tipável (NTHi). A vacina contém 10 sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F).

4. CONTRA-INDICAÇÕES

A vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) não deve ser administrada a indivíduos com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da vacina (ver *Composição*).

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco.

A vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) não se destina ao uso em adultos ou idosos.

5. ADVERTENCIAS E PRECAUÇÕES

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

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

Assim como outras vacinas, a administração da vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) deve ser adiada em indivíduos que estejam sofrendo de doença febril aguda grave. No entanto, a presença de uma infecção de menor gravidade, como um resfriado, não constitui impedimento à vacinação.

A **vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)** não deve, sob nenhuma circunstância, ser administrada por via intravascular ou intradérmica. Nenhum dado está disponível sobre a administração subcutânea da **vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)**.

Assim como outras vacinas aplicadas por via intramuscular, a **vacina pneumocócica 10-valente conjugada** deve ser administrada com cautela em indivíduos com trombocitopenia ou qualquer outro distúrbio de coagulação, uma vez que pode ocorrer sangramento após a administração intramuscular nesses pacientes.

Embora ocorra resposta de anticorpos ao toxóide diftérico, ao toxóide tetânico e à proteína D (presente em todas as cepas de *Haemophilus influenzae*, incluindo *H. influenzae* não tipável), a imunização com a **vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)** não substitui a imunização de rotina com vacinas contra a difteria, o tétano ou o *Haemophilus influenzae* tipo b. As recomendações oficiais para as imunizações contra a difteria, o tétano e o *Haemophilus influenzae* tipo b também devem ser seguidas.

Existe evidência insuficiente que a **vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)** confere proteção contra sorotipos pneumocócicos não incluídos na vacina ou contra o *Haemophilus influenzae* não-típável. A **vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)** não confere proteção contra outros microorganismos.

Tal como com qualquer vacina, a **vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)** pode não proteger todos os indivíduos vacinados contra a doença pneumocócica invasiva ou otite média causadas pelos sorotipos da vacina. A proteção contra a otite média causada por sorotipos pneumocócicos da vacina é esperada ser substancialmente inferior à proteção contra a doença pneumocócica invasiva. Adicionalmente, como a otite média é causada por muitos microorganismos além dos sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* presentes na vacina é de esperar que a proteção global contra a otite média aguda seja limitada.

Em ensaios clínicos, a **vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)** conferiu uma resposta imune a todos os 10 sorotipos incluídos na vacina, mas a magnitude de resposta variou entre os sorotipos. A resposta imune funcional aos sorotipos 1 e 5 foi inferior em magnitude à resposta contra todos os outros sorotipos da vacina. Desconhece-se se esta resposta imune funcional inferior contra os sorotipos 1 e 5 irá resultar numa eficácia protetora inferior contra a doença invasiva ou otite média causadas por estes sorotipos.

As crianças devem receber o esquema de doses da **vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)** adequado às suas idades na altura que iniciam a série de vacinação. Não está ainda disponível informação de segurança e imunogenicidade em crianças acima dos 2 anos de idade.

A resposta imune conferida após a administração de duas doses da **vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)** em crianças dos 12-23 meses de idade é comparável à resposta conferida após a administração de três doses em bebês. A resposta imune 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 proteção individual ótima.

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 HIV, doenças crônicas ou que estejam imunocomprometidas) pode não ser suficiente para conferir uma proteção ótima. Nestas crianças, deve ser administrada uma vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente, a partir dos 2 anos de idade, quando recomendado. O intervalo entre a **vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)** e a vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente não deve ser inferior a 8 semanas. Não existe informação disponível que indique se a administração da vacina pneumocócica polissacarídica em crianças após a imunização primária com a vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) possa originar uma resposta diminuída a doses adicionais de pneumococos polissacarídicos ou vacina pneumocócica conjugada.

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

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

Administração profilática de antipiréticos: ver a seção “*Interações Medicamentosas*”.

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

Gravidez e lactação

A vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) não se destina ao uso em adultos. Assim, os dados em humanos sobre o uso durante a gravidez ou a lactação não estão disponíveis.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Uso com outras vacinas

A vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) pode ser administrada concomitantemente com qualquer uma das seguintes vacinas monovalentes ou combinadas [incluindo DTPa-HBV-IPV/Hib e DTPw-HBV/Hib]: vacina contra difteria-tétano-pertussis acelular (DTPa), vacina contra hepatite B (HBV), vacina inativada contra poliomielite (IPV), vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacina contra difteria-tétano-pertussis de célula inteira (DTPw), vacina contra sarampo-caxumba-rubéola (MMR), vacina contra varicela, vacina conjugada meningocócica do sorogrupo C (conjugada com CRM₁₉₇ e TT), vacina oral contra poliomielite (OPV) e vacina contra rotavírus. Vacinas injetáveis diferentes sempre devem ser administradas em locais de injeção diferentes.

Estudos clínicos demonstraram que as respostas imunes e os perfis de segurança das vacinas co-administradas não foram afetados, com exceção da resposta à vacina de poliovírus inativado tipo 2, para a qual resultados inconsistentes foram observados entre os estudos (soroproteção com variação de 78% a 100%). Nenhuma interferência foi verificada com vacinas conjugadas meningocócicas, independentemente da proteína transportadora (conjugadas com CRM₁₉₇ e TT). Observou-se aumento da resposta de anticorpos ao toxóide diftérico e ao toxóide tetânico.

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

A utilização de medicamentos antipiréticos profiláticos é recomendada:

- em todas as crianças que irão receber a vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) simultaneamente com vacinas, contendo pertussis de célula inteira, devido à taxa superior de reações febris.
- 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.

Uso com medicações imunossupressoras sistêmicas

Assim como ocorre com outras vacinas, é possível que, em pacientes que estejam recebendo tratamento com imunossupressores, uma resposta adequada não seja induzida.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAGEM DO MEDICAMENTO

Armazenagem

A vacina deve ser conservada sob refrigeração entre 2°C e 8°C.

Não congele.

Conserve na embalagem original, a fim de proteger o produto da luz.

Prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação: 36 meses.

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

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

Aspecto Físico/Características Organolépticas

A vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) apresenta-se como suspensão branca turva. Com o armazenamento, um depósito branco fino, com um sobrenadante incolor transparente, pode ser observado. Isso não constitui um sinal de deterioração.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto

Um depósito branco fino, com um sobrenadante incolor transparente, pode ser observado com o armazenamento da seringa/do frasco-ampola. Isso não constitui um sinal de deterioração.

O conteúdo da seringa/do frasco-ampola deve ser inspecionado visualmente, antes e depois de agitar esses recipientes, para verificação de quaisquer partículas ou de aparência física anormal antes da administração. Caso um desses eventos seja observado, descarte a vacina.

A vacina deve ser bem agitada antes de usar.

Qualquer produto não utilizado ou material residual devem ser descartados em conformidade com as normas locais.

Método de administração

A vacina deve ser administrada por injeção intramuscular. Os locais de preferência são a área ântero-lateral da coxa em bebês ou o músculo deltóide no braço em crianças.

Posologia

Bebês de 6 semanas até 6 meses de idade:

Série primária de três doses

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

Bebês e crianças mais velhos não vacinados anteriormente:

Bebês de 7-11 meses de idade: o esquema de vacinação consiste em duas doses de 0,5 mL, com intervalo de pelo menos 1 mês entre as doses. Uma terceira dose é recomendada no segundo ano de vida, com intervalo de pelo menos 2 meses.

Crianças de 12-23 meses de idade: o esquema de vacinação consiste em duas doses de 0,5 mL, com intervalo de pelo menos 2 meses entre as doses. Não foi estabelecida a necessidade de uma dose de reforço após este esquema de imunização.

Crianças de 24 meses a 5 anos de idade: o esquema de vacinação consiste de duas doses de 0,5 mL com intervalo de pelo menos dois meses entre as doses.

Esquemas de vacinação

As recomendações oficiais devem ser levadas em consideração na imunização com a **vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)**.

Recomenda-se que os pacientes que receberam uma primeira dose da **vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)** completem todo o ciclo de vacinação com a mesma vacina.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os estudos clínicos envolveram a administração de mais de 21.000 doses da **vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)** a mais de 5.800 bebês sadios como vacinação primária. Mais de 2.000 bebês receberam uma dose de reforço da **vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)** no segundo ano de vida. A vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) também foi avaliada em aproximadamente 400 crianças de 2 a 5 anos de idade. Em todos os estudos, a vacina foi administrada simultaneamente com as vacinas infantis recomendadas.

Nenhum aumento na incidência ou na gravidade das reações adversas foi observado com doses subseqüentes do ciclo de vacinação primária.

A reatogenicidade foi superior nas crianças que receberam concomitantemente vacinas, contendo pertussis de célula inteira. Num ensaio clínico, as crianças receberam a **vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)** (N=603) ou a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) (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 a **vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)** e em 82,9% e 11,6% das crianças vacinadas com a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada).

Em ensaios clínicos comparativos, a incidência das reações adversas locais e gerais descritas nas 4 semanas após cada dose de vacina foi dentro do mesmo intervalo que após a vacinação com a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada).

As reações adversas mais comuns observadas depois da vacinação primária foram dor no local da injeção e irritabilidade, que ocorreram aproximadamente após 37,1% e 50,8% de todas as doses, respectivamente. Após a vacinação de reforço, as reações adversas mais comuns também foram dor no local da injeção e irritabilidade verificadas em 50,3% e 52,3% dos vacinados, respectivamente. A maioria das reações relatadas foi de intensidade leve a moderada e não tiveram longa duração.

As reações adversas (depois da imunização primária ou da dose de reforço) consideradas pelo menos possivelmente relacionadas à vacinação foram classificadas por freqüência.

De acordo com sua freqüência, essas reações podem ser:

Muito comuns:	$\geq 10\%$
Comuns:	$\geq 1\%$ e $< 10\%$
Incomuns:	$\geq 0,1\%$ e $< 1\%$
Raras:	$\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$
Muito raras:	$< 0,01\%$

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

Reação comum: reações no local como enduração no local da injeção e febre retal $> 39^{\circ}\text{C}$ (idade < 2 anos).

Reações incomuns: apnéia em bebês muito prematuros (≤ 28 semanas de gestação), diarréia, vômito, reações no local como hematoma no local da injeção, hemorragia e nódulo no local da injeção.

Reações raras: convulsões (incluindo convulsões febris), *rash*, reações alérgicas (tais como dermatite alérgica, dermatite atópica, eczema), choro anormal.

Reações muito raras: angioedema

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

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

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

Após a vacinação de reforço, crianças acima de 12 meses de idade são mais propensas a reações locais como rash (incomum) e choro anormal (incomum) comparados às taxas observadas em recém-nascidos durante a série primária com a vacina pneumocócica 10-valente (conjugada).

Dados pós-comercialização

Distúrbios do sistema nervoso
Raro: episódios hipotônicos-hiporresponsivos.
Muito raras: anafilaxia

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Neste caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

São insuficientes os dados disponíveis de superdosagem da **vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)**.

DIZERES LEGAIS

Fabricado por:

GlaxoSmithKline Biologicals S.A. – Rue de l’Institut, 89, 1330 - Rixensart – Bélgica
GlaxoSmithKline Biologicals S.A. – Parc de La Noire Epine - Rue Fleming 20, 1300 - Wavre - Bélgica

Importado por:

Registro: 1.1063.0130
Resp. Téc.: Maria da Luz F. Leal - CRF/RJ Nº 3726
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - BIO-MANGUINHOS
Av. Brasil, 4365 - Manguinhos – Rio de Janeiro – RJ
Cep: 21040-900
Indústria Brasileira
CNPJ: 33.781.055/0001-35
SAC.: (21) 3882-7101

PROIBIDA A VENDA NO COMÉRCIO

USO PROFISSIONAL

DISPENSAÇÃO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



REFERENCIAS

1. Granoff DM, Feavers IM, Borrow R. Meningococcal Vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA (eds). Vaccines, 4th Edition. Philadelphia: Saunders 2004; 959-987.
2. American Academy of Pediatrics. Meningococcal Infections. In: Pickering LK, ed. Red Book 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003: 430-436.
3. Outbreak news: Meningococcal disease, African meningitis belt. Weekly Epidemiological Record Relevé. 10 APRIL 2009, 84th YEAR / 10 AVRIL 2009, 84e ANNÉE No. 15, 2009, 84, 117-132



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Instituto de Tecnologia
em Imunobiológicos

Bio-Manguinhos

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da Notificação/petição que altera a bula				Dados das alterações de Bula		
Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	-	29/05/2013	0432480133	Ampliação de uso	31/03/2014	Informações ao paciente; Para quê este medicamento é indicado? Como devo usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	Suspensão injetável para administração intramuscular. Embalagens contendo: 10 e 12 frascos-ampola x 0,5 mL
-	-	-	06/03/2013	0168345/13-4	Notificação de alteração de texto de bula	NA	8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	Suspensão injetável para administração intramuscular. Embalagens contendo: 10 e 12 frascos-ampola x 0,5 mL