

PREVENAR 13[®]
vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Suspensão injetável

0,5 mL

PREVENAR 13[®]
VACINA PNEUMOCÓCICA 13-VALENTE (CONJUGADA)

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO



APRESENTAÇÕES

Cartucho com 1 estojo contendo 1 seringa preenchida com 0,5 mL de suspensão injetável (dose única) e 1 agulha.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: SOMENTE USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 SEMANAS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada 0,5 mL de dose intramuscular é formulada para conter 2,2 µg de sacarídeo por sorotipo 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F; 4,4 µg de sacarídeo para o sorotipo 6B; aproximadamente 32 µg de proteína CRM₁₉₇ e 0,125 mg de fosfato de alumínio como adjuvante.

Excipientes: cloreto de sódio, ácido succínico, polissorbato 80 e água para injeção.

Não contém conservante.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Prevenar 13[®] (vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)) é indicado para a prevenção de doença invasiva, pneumonia e otite média causadas pelo *Streptococcus pneumoniae* dos sorotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F em lactentes, crianças e adolescentes.

Para adultos com 50 anos ou mais, **Prevenar 13[®]** é indicado para a prevenção de doença pneumocócica (incluindo pneumonia e doença invasiva) causada pelo *Streptococcus pneumoniae* dos sorotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Importância da Doença para Lactentes e Crianças

S. pneumoniae é uma causa importante de morbidade e mortalidade em pessoas de todas as idades no mundo. O organismo causa infecções invasivas, como bacteremia e meningite, assim como pneumonia e infecções do trato respiratório superior, incluindo otite média e sinusite. Em crianças acima de 1 mês, *S. pneumoniae* é a causa mais comum de doença invasiva. Mais de 90 sorotipos diferentes de *S. pneumoniae* foram identificados, variando tanto na composição de seus polissacarídeos capsulares sororreativos, quanto em sua capacidade de causar doenças, sendo a maioria das doenças invasivas causadas por poucos sorotipos. As frequências relativas dos sorotipos pneumocócicos que causam doença invasiva em crianças variam geograficamente, mas permanecem notavelmente estáveis ao longo do tempo. No Brasil, o sorotipo mais importante é o 14, correspondendo a 40,4% dos sorotipos causadores de doença pneumocócica invasiva (DPI) em menores de 5 anos; depois dele, em ordem decrescente de importância, estão: 6B, 23F, 18C, 6A/6C, 19F, 19A, 3, 5, 9V, 7F, 1 e 4. A baixa idade é um importante fator de risco para a doença pneumocócica.

O número de casos projetados de meningite pneumocócica em crianças abaixo de 5 anos de idade anualmente no Brasil é de 1.236 casos e 364 casos de sepse pneumocócica. Adicionalmente, ocorrem nesta mesma faixa etária, anualmente, 3.122.943 casos de otite média aguda, 315.954 casos de pneumonia com diagnóstico clínico e 196.398 casos de pneumonia confirmada radiologicamente. A taxa de fatalidade estimada é de 37% podendo alcançar 46%. A idade menor de 2 anos no Brasil é responsável pela maior parte das hospitalizações devido à doença pneumocócica, 76,7%. A maior carga do custo da doença pneumocócica é devido à pneumonia pneumocócica e meningite pneumocócica. A meningite pneumocócica tem altos índices de complicações e sequelas, sendo que até 40% das crianças brasileiras evoluíram com sequela neurológica e até 60% com perda auditiva. As sequelas neurológicas abrangem paresias, perda visual, déficit intelectual, hidrocefalia, déficit psicomotor e perda auditiva. O sorotipo 6A, incluído em **Prevenar 13[®]**, depois do sorotipo 14, é segundo causador de meningite no país.

Embora a pneumonia geralmente não seja considerada como uma doença invasiva por si, esta pode ser acompanhada por bacteremia ou pode ser complicada por uma invasão local em um espaço normalmente estéril com empiema pleural e necrose pulmonar; estas duas manifestações invasivas de pneumonia são mais graves e acarretam taxas de morbidade e mortalidade consideravelmente maiores que a pneumonia não invasiva, mesmo entre crianças. Os novos sorotipos 3 e 19A incluídos em **Prevenar 13[®]** são importantes causadores de pneumonia no Brasil. O sorotipo 3 em particular, tem sido associado à pneumonia necrotizante.

A contribuição exata de *S. pneumoniae* para pneumonia infantil é desconhecida, uma vez que frequentemente não é possível identificar o organismo responsável, sugerindo que as infecções pelo *S. pneumoniae* são subestimadas. Em estudos com crianças abaixo de 5 anos de idade com Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC), onde o diagnóstico foi tentado usando métodos sorológicos, testes de antígeno ou dados de cultura, 30% dos casos foram classificados como pneumonia bacteriana, e 70% destes (21% do total de PAC) foram considerados decorrentes de *S. pneumoniae*¹, fazendo com que esta seja a causa mais comum de pneumonia bacteriana neste grupo etário.

O sorotipo 19A já é o sétimo sorotipo causador de DPI mais comum em crianças menores de 5 anos no Brasil. Globalmente, o sorotipo 19A tem sua frequência aumentada. Agravando a questão da predominância do sorotipo 19A emergente, está o fato de que é cada vez mais provável que ele não seja susceptível aos agentes microbianos de 1ª linha comumente usados.^{2,3,4,5,6}

Crianças que frequentam creches e escolas apresentam maior risco para DPI, assim como indivíduos imunocomprometidos com neutropenia, asplenia, doença falciforme, distúrbios do complemento e da imunidade humoral, infecções pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou doença crônica subjacente.

O *Streptococcus pneumoniae* também é uma causa importante de doença não invasiva em crianças, particularmente de otite média aguda (OMA). A otite média aguda (OMA) é uma doença infantil comum, afetando aproximadamente 50% das crianças no primeiro ano de vida e, aos 3 anos de idade, aproximadamente 71% das crianças terão tido pelo menos um episódio da doença. No Brasil estima-se que ocorram 3.122.943 casos de otites médias agudas anualmente. Complicações de OMA incluem efusão persistente no ouvido médio, otite média crônica, perda de audição transitória ou retardo da fala e, se permanecer não tratada, pode levar a doenças mais sérias como mastoidite e meningite. *S. pneumoniae* é uma causa importante de OMA. É o patógeno bacteriano mais comumente isolado do fluido do ouvido médio, identificado em 20% a 40% de culturas de fluido de ouvido médio em OMA. A otite média pneumocócica está associada a maiores taxas de febre e tem menor probabilidade de ceder espontaneamente que OMA decorrente de *H. influenzae* não tipável ou *M. catarrhalis*.

O *Streptococcus pneumoniae* também é capaz de colonizar a orofaringe de pessoas saudáveis. No Brasil, dados recentes mostram colonização de orofaringe em 57,6% das crianças e 25,9% delas eram colonizadas com cepas não susceptíveis a penicilina.⁷ Os sorotipos mais frequentemente encontrados foram 14, 23F, 19A, 6A, 6B e 19F, todos incluídos em **Prevenar 13**[®].⁷ A colonização em nasofaringe é normalmente um pré-requisito para o desenvolvimento na infecção pneumocócica de mucosa ou invasiva, ocupando um papel fundamental na disseminação da bactéria. A possibilidade da redução do estado de portador em nasofaringe pela vacinação pode quebrar a cadeia de transmissão propiciando a imunidade coletiva ou de rebanho e a diminuição da doença pneumocócica em indivíduos não vacinados⁸ como já observado com outras vacinas conjugadas^{8,9}.

O *Streptococcus pneumoniae* também é uma bactéria frequentemente associada à resistência bacteriana. Dados brasileiros demonstram que os sorotipos não susceptíveis a penicilina em menores de 5 anos são: 6A/6C, 6B, 9V, 14, 19A, 19F, 23F, todos incluídos em **Prevenar 13**[®].

Importância da Doença para Adultos

O *Streptococcus pneumoniae* é uma ameaça significativa à saúde mundial. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, a cada ano, 1,6 milhão de pessoas morrem de doença pneumocócica, das quais 600.000 a 800.000 são adultos.^{10,11} A doença pneumocócica pode ser classificada pelo grau de invasão bacteriana, o que pode prever complicações e mortalidade. A doença pneumocócica invasiva (DPI) é definida pelo isolamento do pneumococo de um local normalmente estéril, como sangue, fluido cérebro-espinhal, fluido pleural ou fluido peritoneal. Em adultos, as apresentações clínicas mais importantes de DPI são meningite, bacteremia ou pneumonia bacterêmica. A pneumonia sem bacteremia é a manifestação séria mais comum de doença pneumocócica não invasiva.¹²

Adultos acima de 50 anos de idade, especialmente aqueles com mais de 65 anos de idade, correm maior risco de desenvolver infecções pneumocócicas e estão mais propensos a desenvolver DPI, com sua mortalidade, morbidade e complicações associadas aumentadas.¹³ Fatores de risco adicionais para doença pneumocócica séria incluem circunstâncias de vida e condições médicas subjacentes.¹⁴ As condições de vida podem aumentar o risco individual de doença pneumocócica, especialmente morar em casas de repouso ou outras instalações de cuidados com a saúde em longo prazo. Condições médicas de risco significativas incluem: imunodeficiência congênita ou adquirida; doença falciforme; asplenia; infecção pelo vírus da imunodeficiência humana/síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV/AIDS); doenças crônicas cardíacas, pulmonares (incluindo asma), renais ou hepáticas; câncer; fuga de fluido cérebro-espinhal; diabetes; alcoolismo crônico ou tabagismo; transplante de órgão ou células hematopoiéticas; e implantes cocleares.^{15,16,17} Entre os pacientes hospitalizados nos Estados Unidos, a taxa de mortalidade de todos os casos de DPI permanece alta (12 - 16%) e é muito mais alta em muitos subgrupos incluindo pacientes com idade avançada, comorbidades, complicações de DPI e internação em unidades de terapia intensiva (UTIs). Apesar dos avanços na ciência médica nas últimas décadas, houve pouca alteração nas taxas de mortalidade desde a introdução da penicilina.

A incidência relatada de DPI em escala mundial varia de 45 a 90 por 100.000.¹⁸ Antes da introdução da vacina pneumocócica conjugada nos Programas de Imunização Nacional (PIN), a incidência de DPI em canadenses adultos com 65 anos de idade ou mais variava de 16 a 31 por 100.000, enquanto que para moradores dos EUA na mesma faixa etária a incidência de DPI variava de 60¹⁹ a 65²⁰ por 100.000 (com taxas de 190/100.000 documentadas entre membros da Tribo Navajo). A incidência de DPI em europeus na mesma faixa etária variava

de 41 na Suécia²¹ a 66 por 100.000 na Dinamarca²², com uma taxa especialmente alta documentada nos grupos de pessoas com mais de 65 anos de idade, por exemplo, nos Países Baixos²³ ou no Reino Unido²⁴. Nos Estados Unidos, foi notada uma diminuição da doença em adultos após o início da vacinação em crianças¹⁹, presumidamente devido à redução da colonização pneumocócica em lactentes e da contaminação de adultos suscetíveis (imunidade coletiva). No entanto, a incidência de DPI em adultos, especialmente os de mais idade, tem permanecido consideravelmente alta, variando de 23 por 100.000 a 29,4 por 100.000.^{25,26} Embora a estimativa de incidência entre adultos com menos de 65 anos de idade seja mais baixa do que aquela entre aqueles com mais de 65 anos, a DPI representa um importante problema de saúde pública também entre os adultos mais jovens.²⁷

A pneumonia é uma das doenças infecciosas mais comuns e é a apresentação clínica mais comum de doenças pneumocócicas em adultos. *S. pneumoniae* é a causa mais frequente de PAC e estima-se que seja responsável por cerca de 30% de todos os casos de PAC em adultos que exigem hospitalização em países desenvolvidos. É difícil determinar a incidência de pneumonia não bacterêmica causada por *S. pneumoniae*, porque o agente patogênico não é identificado na maioria dos casos. Nos Estados Unidos, durante o ano de 2006, foram relatadas mais de 4 milhões de casos de pneumonia em adultos devido a todas as causas. Na Europa, as taxas de PAC variam conforme o país, o grupo etário e as características estudadas. Foram observadas taxas mais altas de PAC no mundo em desenvolvimento, dentro de grupos genéticos específicos, em populações com menor condição socioeconômica e em grupos com menos acesso a assistência médica. A mortalidade da PAC por todas as causas varia de 5 a 15%, e a PAC contribui em proporção significativa para com as internações em UTI.²⁸ Pacientes com pneumonia causada por *S. pneumoniae* tendem a apresentar uma enfermidade mais grave, incluindo uma maior probabilidade de bacteremia, hospitalização por um maior período, maior necessidade de terapia intensiva e maior mortalidade. No caso de DPI, o risco de contrair pneumonia pneumocócica aumenta com a idade a partir dos 50 anos e atinge o nível mais alto em indivíduos com ≥ 65 anos de idade.¹³ O risco aumenta também em casos de afecções clínicas subjacentes crônicas, especificamente nos casos de asplenia anatômica ou funcional, diabetes mellitus, asma e doença cardiovascular, pulmonar, renal ou hepática crônica, e atinge o nível mais alto em indivíduos imunossuprimidos, como aqueles com doenças hematológicas malignas ou infectados por HIV.^{15,16,17}

Ao passo em que fatores relacionados ao hospedeiro, como idade e condições de comorbidade, contribuem para a probabilidade de DPI e evolução ruim, tem havido um crescente reconhecimento de que a virulência do patógeno e a resistência a antibióticos exercem um papel importante. Embora tenham sido identificados mais de 90 sorotipos diferentes de *S. pneumoniae*, a doença em seres humanos é causada por um grupo relativamente pequeno de sorotipos que possuem fatores de virulência pouco definidos que lhes permitem causar a doença. De acordo com uma meta-análise das evoluções da doença com sorotipos específicos para pacientes com pneumonia, os sorotipos 3, 6A, 6B, 9N e 19F foram estatística e significativamente associados com o aumento da mortalidade quando comparados com o sorotipo 14, utilizado como referência. Para os sorotipos 19A e 23F, houve uma tendência com relação ao aumento da mortalidade que não alcançou significância estatística. Apesar de algumas variações regionais na taxa e na mortalidade, essas observações pareceram ser uma característica relativamente estável do sorotipo e pareceram ser independentes da resistência a antibióticos.

A resistência a antibióticos aumenta a dificuldade do tratamento inicial de alguns sorotipos de *S. pneumoniae* com um antibiótico eficaz. A despeito da grande variabilidade geográfica da distribuição de sorotipos e prevalência de resistência a antibióticos, os sorotipos 6A, 6B, 9V, 14, 15A, 19F, 19A e 23F foram os mais propensos a demonstrar resistência tanto a penicilina quanto a eritromicina.²⁹

Prevenar 13® proporciona uma resposta imunológica contra cepas prevalentes de *S. pneumoniae*, incluindo aquelas mais propensas a causar doença, que sejam resistentes a antibióticos e resultem em evoluções ruins.

Tabela 1: Mortalidade e Resistência de Sorotipos Seleccionados em Adultos										
Sorotipo	3	6A	6B	9N	9V	14	15A	19A	19F	23F
Mortalidade	+	+	+	+				+/-	+	+/-
Resistência		+	+		+	+	+	+	+	+

Estudos Clínicos sobre a Imunogenicidade de Prevenar 13® em Lactentes e Crianças

A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomendou uma concentração de anticorpos anti-polissacarídeos capsulares de 0,35 µg/mL, medidos um mês após o esquema primário em lactentes como única concentração de referência de anticorpos para estimar a eficácia de novas vacinas pneumocócicas conjugadas contra DPI. Esta

recomendação é baseada em grande parte na correlação observada entre imunogenicidade e eficácia para DPI em três estudos controlados com placebo com a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) ou a vacina investigacional 9-valente de polissacarídeos também conjugados à proteína transportadora CRM₁₉₇. Esta concentração de referência é aplicável apenas em base populacional e não pode ser usada para prever a proteção contra DPI em uma base individual.³⁰

Resposta imunológica após uma série primária de três doses em lactentes até 6 meses de idade

Estudos clínicos foram conduzidos em vários países europeus, Canadá e EUA usando uma variedade de esquemas de vacinação primária. A porcentagem de lactentes até 6 meses obtendo concentrações de anticorpos IgG anti-polissacarídeo capsular pneumocócico $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ um mês após a série de três doses primárias nos estudos representativos é apresentada abaixo (Tabela 2):

Tabela 2: Porcentagem de indivíduos com concentrações de anticorpos IgG anti-polissacarídeos capsulares pneumocócicos $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ 1 mês após a série em lactentes até 6 meses de idade								
Sorotipo	2, 3, 4 meses Alema- nha	2, 3, 4 meses Polônia	2, 4, 6 meses Espanha	2, 4, 6 meses EUA	2, 4, 6 meses EUA Lote 1	2, 4, 6 meses EUA Lote 2	2, 4, 6 meses EUA Lote 3	2, 4, 6 meses Canadá
	N=282-285	N=106-128	N=261-273	N=249-252	N=387-399	N=398-413	N=387-404	N=272-277
1	96,1	93,0	99,3	95,6	98,5	97,8	97,0	95,7
3	98,2	93,7	90,3	63,5	79,1	68,5	72,4	79,6
4	98,2	97,7	98,9	94,4	98,5	97,6	95,5	97,1
5	93,0	90,6	97,3	89,7	94,4	94,2	90,3	87,0
6A	91,9	85,2	97,4	96,0	98,2	98,1	95,5	96,4
6B	77,5	77,3	98,5	87,3	94,4	94,9	89,5	93,1
7F	98,6	100,0	100,0	98,4	99,7	99,8	99,0	98,6
9V	98,6	98,4	99,3	90,5	96,5	95,4	95,5	95,3
14	98,9	92,9	97,4	97,6	98,2	99,2	99,0	98,2
18C	97,2	96,1	98,1	96,8	98,0	97,8	95,8	96,4
19A	99,3	99,2	99,6	98,4	98,7	98,1	99,0	97,8
19F	95,8	98,4	99,3	98,0	99,2	97,8	97,5	98,5
23F	88,7	82,8	94,6	90,5	87,2	91,2	88,1	90,2

Nos que receberam **Prevenar 13**[®], foi demonstrado que o anticorpo IgG de ligação anti-polissacarídeo para cada um dos 13 sorotipos está relacionado com a atividade opsonofagocítica antibacteriana funcional (anticorpo biologicamente ativo). Estudos clínicos também demonstraram que a resposta ao **Prevenar 13**[®] foi não inferior a da vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) para todos os 13 sorotipos usando um conjunto de critérios pré-definidos de não inferioridade imunológica. As respostas imunes obtidas pelo **Prevenar 13**[®] aos 6 sorotipos adicionais foram quantitativamente maiores, para ambos os anticorpos de ligação anti-polissacarídeo e opsonofagocítico, que as respostas obtidas pela vacina pneumocócica 7-valente conjugada.

Nos estudos de não inferioridade, a porcentagem de indivíduos com concentrações de anticorpos IgG anti-polissacarídeo capsular pneumocócico $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ após o esquema primário abaixo de 6 meses no estudo 006 foi de 88,7% (sorotipo 23F) a 99,3% (19A), exceto o sorotipo 6B que foi de 77,5%, e no estudo 004 foi de 87,3% (6B) a 98,4% (7F e 19A), exceto o sorotipo 3 que foi de 63,5%. Em relação às respostas opsonofagocitárias (OPA), a porcentagem de indivíduos com títulos de anticorpos $\geq 1:8$ no estudo 006 foi de 93% (sorotipo 3) a 100% (4, 7F, 9V, 14, 18C, 19A) e no estudo 004 foi de 90,4% (19F) a 100% (6A, 7F, 9V, 14, 18C).

O critério de não inferioridade da porcentagem de indivíduos com concentrações de anticorpos IgG anti-polissacarídeo capsular pneumocócico (ELISA) $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ não foi alcançado para os sorotipos 6B, 9V e 3 no estudo 004 e para o sorotipo 6B no estudo 006. Entretanto, a resposta é considerada satisfatória porque é alcançado o critério de não inferioridade da porcentagem de indivíduos com títulos de anticorpos opsonofagocitários (OPA) $\geq 1:8$ para estes sorotipos. Adicionalmente, a memória imunológica também foi demonstrada para estes 3 sorotipos. Como conclusão, analisando o conjunto de dados, espera-se que a resposta imunológica seja satisfatória.

Respostas imunológicas após uma série primária de duas doses

A imunogenicidade após duas doses em lactentes até 6 meses de idade foi documentada em dois estudos. A proporção destes lactentes obtendo concentração IgG anti-polissacarídeo capsular pneumocócico $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ um mês após a segunda dose variou de 79,6% a 98,5% entre 11 dos 13 sorotipos da vacina. Proporções menores destes lactentes obtiveram este limiar de concentração de anticorpos para o sorotipo 6B (40,2 % a 58,4%) e 23F (66,7% a 68,6%). Em comparação à série de três doses a lactentes até 6 meses, as Concentrações Geométricas Médias (CGMs) de IgG anti-polissacarídeo capsular pneumocócico foram mais baixas após uma série de duas doses em lactentes até 6 meses para a maioria dos sorotipos. A eficácia clínica de uma série primária de duas doses contra otite média aguda ou pneumonia não foi estabelecida.

Após o esquema primário de 2 doses, antes dos 6 meses de vida, a resposta imune foi globalmente menor que após 3 doses. A resposta aos sorotipos 6B e 23F foi menor que as dos demais sorotipos, apesar de manter-se alta para a maioria dos sorotipos; este achado pode significar um maior risco à infecções por estes sorotipos (6B e 23F) quando comparada ao esquema de 3 doses.

Veja na Tabela 3 os resultados de imunogenicidade para cada sorotipo da vacina:

Tabela 3: Porcentagem de indivíduos com concentrações de anticorpos IgG anti-polissacarídeo capsular pneumocócico $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ após 2 doses em lactentes até 6 meses de idade		
Sorotipo	Esquema de Vacinação	
	estudo 007: 2 e 4 meses N=107-111 Reino Unido	estudo 500: 3 e 5 meses N= 258-264 Espanha
1	97,2	96,6
3	86	92,8
4	95,3	96,6
5	89,3	91,6
6A	79,2	86,5
6B	40,2	58,4
7F	94,4	98,5
9V	85,6	94,7
14	92,5	94,2
18C	92,8	92,4
19A	92,7	98,5
19F	93,6	95,1
23F	66,7	68,6

Respostas de reforço após esquemas primários de duas doses e três doses

As concentrações de anticorpos pós-reforço foram maiores para os 12 sorotipos do que aqueles obtidos após a série primária em lactentes até 6 meses de idade, o que é consistente com a preparação adequada (indução de memória imunológica). Para o sorotipo 3, as concentrações de anticorpos após a série primária nestes lactentes e após a dose de reforço foram semelhantes. As respostas anticórpicas às doses de reforço após séries primárias de duas ou três doses em lactentes até 6 meses foram comparáveis para todos os 13 sorotipos da vacina.

Para crianças entre 7 meses e 5 anos de idade, esquemas de imunização apropriados para a idade (ver item 8. **POSOLOGIA E MODO DE USAR**) resultaram em níveis de respostas de anticorpos IgG anti-polissacarídeo capsular a cada um dos 13 sorotipos que são no mínimo comparáveis às observadas nas séries primárias de três doses em lactentes.

Veja na Tabela 4 os resultados de imunogenicidade para cada sorotipo da vacina:

Tabela 4: Porcentagem de indivíduos com concentrações de anticorpos IgG anti-polissacarídeo capsular pneumocócico $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ após a dose de reforço		
Esquema	3 doses	2 doses

Primário	2, 3, 4 meses estudo 6096A1-006 Alemanha N=251-278	2, 4, 6 meses estudo 6096A1-004 EUA N=220-236	2 e 4 meses estudo 007 Reino Unido N=107-111	3 e 5 meses estudo 500 Espanha N=235-245
Sorotipo				
1	98,9	100	100	99,6
3	91,0	90,5	88,2	93,9
4	99,3	99,1	99	100
5	100	99,6	100	100
6A/6C	98,2	100	98	99,6
6B	99,3	99,6	98	100
7F	98,9	99,6	100	99,6
9V	100	99,1	98	100
14	98,9	98,7	100	99,6
18C	99,6	98,7	97,1	99,2
19A	100	100	100	100
19F	98,6	100	98,1	98,8
23F	98,2	99,6	98,1	99,2

Respostas de reforço ao **Prevenar 13[®]** após uma série primária de três doses em lactentes até 6 meses de idade com a vacina pneumocócica 7-valente ou **Prevenar 13[®]**

Em um estudo randomizado, duplo-cego e ativo-controlado realizado na França (6096A1-008), lactentes até 6 meses foram designados aleatoriamente em três grupos em uma proporção de 2:1:1: (1) **Prevenar 13[®]** aos 2, 3, 4 e 12 meses ou (2) vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) aos 2, 3, 4 meses seguida de **Prevenar 13[®]** aos 12 meses ou (3) vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) aos 2, 3, 4 e 12 meses. As CGMs das respostas dos anticorpos IgG anti-polissacarídeo capsular para cada um dos 13 sorotipos nos 3 grupos estão apresentadas na Tabela 5. As CGMs para os sete sorotipos da vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) não foram diferentes nos 3 grupos. Apesar de as CGMs para os 6 sorotipos adicionais nestes lactentes que receberam a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) / **Prevenar 13[®]** terem sido inferiores àquelas observadas no regime de quatro doses de **Prevenar 13[®]** (exceto para o sorotipo 3), elas foram no mínimo comparáveis com aquelas das séries primárias de três doses em lactentes nos estudos 6096A1-004 e 6096A1-3005. Tal comparação com as respostas das séries de lactentes é semelhante ao que foi realizado com a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) para estabelecer os esquemas de imunização em lactentes acima de 6 meses e crianças.

Tabela 5: Concentrações geométricas médias de anticorpos IgG anti-polissacarídeo capsular pneumocócico (µg/mL) um mês após a vacinação de reforço em crianças que receberam esquema primário até 6 meses de idade					
Sorotipo	13v/13v (6096A1-008) N=233-236	7v/13v (6096A1-008) N=108-113	7v/7v (6096A1-008) N=111-127	13v (6096A1-004) N=249-252	13v (6096A1-3005) N=1172-1213
1	4,08	1,83	0,04	2,03	1,78
3	0,99	1,32	0,10	0,49	0,56
4	4,20	4,04	4,85	1,31	1,46
5	3,30	1,14	0,53	1,33	1,24
6A	6,14	2,60	1,54	2,19	2,21
6B	8,99	10,33	9,63	2,10	2,51
7F	4,52	3,71	0,05	2,57	2,57
9V	2,59	2,29	3,24	0,98	1,09
14	9,52	7,81	10,83	4,74	5,09
18C	2,30	2,43	2,81	1,37	1,37
19A	9,50	5,33	3,98	2,07	1,91
19F	5,18	3,73	4,11	1,85	2,15
23F	3,01	3,12	3,69	1,33	1,18

Lactentes acima de 6 meses e crianças não vacinadas previamente

Em um estudo aberto de **Prevenar 13[®]** realizado na Polônia (6096A1-3002), crianças entre 7 e 11 meses de

idade, 12 e 23 meses, e ≥ 24 meses a 5 anos de idade (antes do 6º aniversário) sem exposição anterior à vacina pneumocócica conjugada, receberam 3, 2 ou 1 dose de **Prevenar 13®** de acordo com os esquemas adequados à idade (ver item 8. **POSOLOGIA E MODO DE USAR**). As concentrações séricas de IgG foram medidas um mês após a dose final em cada grupo etário e os dados são apresentados na Tabela 6.

Tais esquemas de imunização adequados à idade resultam em níveis de respostas de anticorpos IgG anti-polissacarídeo capsular para cada um dos 13 sorotipos que foram no mínimo comparáveis com aqueles de um esquema primário de três doses em lactentes.

Tabela 6: Concentrações geométricas médias de anticorpos IgG anti-polissacarídeo capsular pneumocócico ($\mu\text{g/mL}$) um mês após a dose final por grupo etário			
Sorotipo	7 a 11 meses de idade (N=83-84)	12 a 23 meses de idade (N=104-110)	≥ 24 meses a 5 anos de idade (N=135-152)
1	2,88	2,74	1,78
3	1,94	1,86	1,42
4	3,63	4,28	3,37
5	2,85	2,16	2,33
6A	3,72	2,62	2,96
6B	4,77	3,38	3,41
7F	5,30	5,99	4,92
9V	2,56	3,08	2,67
14	8,04	6,45	2,24
18C	2,77	3,71	2,56
19A	4,77	4,94	6,03
19F	2,88	3,07	2,53
23F	2,16	1,98	1,55

Administração simultânea com outras vacinas em lactentes e crianças

Nos estudos 6096A1-004, 6096A1-3005 e 6096A1-3008, as vacinas pediátricas de rotina foram administradas na mesma visita que o **Prevenar 13®**. As respostas imunológicas aos antígenos das vacinas concomitantes selecionadas foram comparadas nos lactentes que receberam a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) e o **Prevenar 13®**. A proporção de respondedores nos níveis de anticorpos previamente especificados é apresentada na Tabela 7. As respostas a todos os antígenos nos lactentes que receberam o **Prevenar 13®** foram semelhantes às das que receberam a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) e estiveram de acordo com os critérios formais de não inferioridade. As respostas de varicela conforme medidas por um kit ELISA comercial de células completas, desenvolvido para detectar a imunidade após a infecção natural, foram baixas em ambos os grupos, mas não se observou evidências de interferência com a resposta imunológica de **Prevenar 13®** administrado de forma concomitante.

Tabela 7: Indivíduos que atingiram um nível previamente especificado de anticorpos para antígenos de vacinas concomitantes		
Nome da vacina/Antígeno da vacina (Nível previamente especificado de anticorpos)	Prevenar 13® % Respondedores (n^a/N^b)	vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) % Respondedores (n^a/N^b)
Respostas ao Pediarix (DTaP-IPV-HepB) após a série de três doses em lactentes		
Dip ($\geq 0,1$ IU/mL)	95,7 (223/233)	96,1 (221/230)
Tet ($\geq 0,1$ IU/mL)	98,4 (181/184)	98,5 (193/196)
TP $\geq 16,5$ EU/mL	94,1 (225/239)	95,0 (228/240)
FHA $\geq 40,5$ EU/mL	96,7 (231/239)	95,0 (228/240)
PRN ≥ 26 EU/mL	93,7 (224/239)	95,8 (230/240)

Polio Tipo 1 (título \geq 1:8)	100,0 (183/183)	100,0 (187/187)
Polio Tipo 2 (título \geq 1:8)	98,9 (181/183)	99,5 (186/187)
Polio Tipo 3 (título \geq 1:8)	100,0 (182/182)	99,5 (186/187)
HBV \geq 10,0 mIU/mL	100,0 (153/153)	100,0 (173/173)
Respostas ao ActHIB (PRP) após a série em lactentes		
Hib (PRP) (\geq 0,15 μ g/mL)	97,9 (232/237)	97,8 (225/230)
Hib (PRP) (\geq 1,0 μ g/mL)	77,6 (184/237)	78,3 (180/230)
Respostas ao Pentacel (DTaP-IPV-Hib) após a série em lactentes		
Hib (PRP) (\geq 0,15 μ g/mL)	97,8 (266/272)	99,6 (265/266)
Hib (PRP) (\geq 1,0 μ g/mL)	81,6 (222/272)	84,6 (225/266)
TP \geq 12,0 EU/mL	98,6 (278/282)	96,0 (266/277)
FHA \geq 20,0 EU/mL	99,3 (281/283)	95,7 (266/278)
PRN \geq 7,0 EU/mL	96,8 (274/283)	96,0 (266/277)
FIM \geq 4,0 EU/mL	93,6 (264/282)	95,3 (262/275)
Respostas ao PedvaxHIB (PRP-OMP) em 12 a 15 meses após a série em lactentes com ActHIB		
Hib (PRP) (\geq 0,15 μ g/mL)	100,0 (230/230)	100,0 (214/214)
Hib (PRP) (\geq 1,0 μ g/mL)	90,4 (208/230)	92,1 (197/214)
Respostas ao ProQuad (MMR-Varicella) em 12 a 15 meses		
Sarampo (\geq 1,10 I.V.)	96,4 (213/221)	97,1 (204/210)
Caxumba (\geq 1,10 I.V.)	76,5 (169/221)	72,9 (153/210)
Rubéola (\geq 15 IU/mL)	91,9 (192/209)	90,7 (185/204)
Varicela (\geq 1,09 I.V.)	26,7 (59/221)	21,9 (46/210)
^a Número de indivíduos que atingiram o nível de anticorpos previamente especificado.		
^b Número de indivíduos de pesquisa na população avaliável de imunogenicidade.		

Crianças e adolescentes de 5 a 17 anos de idade

Apesar da doença pneumocócica ter maior incidência em extremos de idade, há um risco maior no grupo de 6 a 17 anos, particularmente nos paciente com asma, anemia falciforme ou imunocomprometidos onde a doença pode ser 50 vezes mais frequente do que naquelas crianças do mesmo grupo etário sem essas condições, chegando a incidências de 5.000 a 9.000/100.000 habitantes.³²

No estudo 6096A1-3011, conduzido nos EUA, em crianças de 5 a <10 anos de idade anteriormente vacinadas com, no mínimo, 1 dose de vacina pneumocócica 7-valente conjugada, e em crianças de 6 meses a nove anos de idade e adolescentes de 10 a 17 anos de idade, 1 dose de **Prevenar 13**[®] induziu respostas imunológicas em todos os 13 sorotipos.

Em crianças de 5 a < 10 anos de idade, as concentrações de soro IgG para os 7 sorotipos comuns, 1 mês após a administração de uma única dose de **Prevenar 13**[®] (estudo 6096A1-3011) foram não inferiores (isto é, o limite inferior do IC 95% de dois lados para o GMR de $>0,5$) aos induzidos pela quarta dose da pneumocócica 7-valente conjugada em 12 a 15 meses de idade (estudo 6096A1-3005). Além disso, as concentrações de IgG

induzidas por uma única dose de **Prevenar 13[®]** para os 6 sorotipos adicionais em crianças de 5 a <10 anos de idade foram não inferiores às induzidas pela quarta dose de **Prevenar 13[®]** em 12 a 15 meses de idade (estudo 6096A1-3005) conforme mostrado nas tabelas 7 e 8.

Tabela 7: Comparação de pneumocócica IgG GMCs (µg/mL) para os 7 sorotipos comuns após uma única dose de Prevenar 13[®] (estudo 6096A1-3011) em relação à vacina pneumocócica 7-valente conjugada após a quarta dose (estudo 6096A1-3005)^a

Sorotipo	n ^b	Grupo da vacina (conforme registrado/randomizado)		n ^b	GMC ^c (IC 95% ^d)	Taxa ^e	(IC 95% ^f)
		Prevenar 13 [®] 5 a <10 anos de idade (estudo 6096A1-3011)	vacina pneumocócica 7- valente conjugada (estudo 6096A1-3005)				
Comum							
4	169	8,45 (7,24, 9,87)	173 2,79 (2,45, 3,18)	173	2,79 (2,45, 3,18)	3,03	(2,48, 3,71)
6B	171	53,56 (45,48, 63,07)	173 9,47 (8,26, 10,86)	173	9,47 (8,26, 10,86)	5,66	(4,57, 6,99)
9V	171	9,51 (8,38, 10,78)	172 1,97 (1,77, 2,19)	172	1,97 (1,77, 2,19)	4,83	(4,10, 5,70)
14	169	29,36 (24,78, 34,78)	173 8,19 (7,31, 9,18)	173	8,19 (7,31, 9,18)	3,58	(2,93, 4,39)
18C	171	8,23 (7,13, 9,51)	173 2,33 (2,05, 2,65)	173	2,33 (2,05, 2,65)	3,53	(2,91, 4,29)
19F	171	17,58 (14,95, 20,67)	173 3,31 (2,87, 3,81)	173	3,31 (2,87, 3,81)	5,31	(4,29, 6,58)
23F	169	11,26 (9,79, 12,95)	173 4,49 (3,86, 5,23)	173	4,49 (3,86, 5,23)	2,51	(2,04, 3,08)

^a População de imunogenicidade avaliável.

^b n = Número de indivíduos com uma determinada concentração de anticorpos para o sorotipo específico.

^c As concentrações geométricas médias (GMCs) foram calculadas usando todos os indivíduos com os dados disponíveis para a coleta de sangue especificada. GMCs após a quarta dose de vacina pneumocócica 7-valente conjugada (estudo 6096A1-3005).

^d Intervalos de confiança (ICs) são transformações de um intervalo de confiança com base na distribuição t de *Student* para média logaritma das concentrações.

^e Taxa de GMCs: **Prevenar 13[®]** (estudo 6096A1-3011) para vacina pneumocócica 7-valente conjugada (estudo 6096A1-3005).

^f ICs para a taxa são transformações de um intervalo de confiança baseada na distribuição do t de *Student* para a diferença média dos logaritmos das medidas (**Prevenar 13[®]** (estudo 6096A1-3011) – vacina pneumocócica 7-valente conjugada (estudo 6096A1-3005)).

Nota – Testes clínicos. Números NCT: (estudo 6096A1-3011) NCT00761631, (estudo 6096A1-3005) NCT00444457.

Tabela 8: Comparação de pneumocócica IgG GMCs (µg/mL) para 6 sorotipos adicionais após uma única dose de Prevenar 13[®] (estudo 6096A1-3011) relativa a Prevenar 13[®] em (estudo 6096A1-3005)^a

Grupo de vacina (conforme registrado/randomizado)								
Prevenar 13 [®] (5 a <10 anos)			Prevenar 13 [®] (12 a 15 meses)					
(estudo 6096A1-3011)			(estudo 6096A1-3005)					
Sorotipo	n ^b	GMC ^c (IC 95% ^c)	n ^b	GMC ^c (IC 95% ^d)	Taxa ^e	(IC 95% ^f)		
Adicional								
1	171	3,57 (3,05, 4,18)	1068	2,90 (2,75, 3,05)	1,23	(1,07, 1,42)		
3	171	2,38 (2,07, 2,74)	1065	0,75 (0,72, 0,79)	3,17	(2,78, 3,62)		
5	171	5,52 (4,82, 6,32)	1068	2,85 (2,72, 2,98)	1,94	(1,71, 2,20)		
6A	169	21,51 (18,15, 25,51)	1063	7,11 (6,78, 7,46)	3,03	(2,64, 3,47)		
7F	170	6,24 (5,49, 7,08)	1067	4,39 (4,18, 4,61)	1,42	(1,24, 1,62)		
19A	170	17,18 (15,01, 19,67)	1056	8,44 (8,05, 8,86)	2,03	(1,78, 2,32)		

^a População de imunogenicidade avaliável.

^b n = Número de indivíduos com uma determinada concentração de anticorpos para o sorotipo específico.

^c As concentrações de média geométrica (GMCs) foram calculadas usando todos os indivíduos com os dados disponíveis para a coleta de sangue especificada. GMCs após a quarta dose para **Prevenar 13[®]** (estudo 6096A1-3005).

^d Intervalos de confiança (ICs) são transformações de um intervalo de confiança com base na distribuição t de *Student* para média logaritma das concentrações.

^e Taxa de GMCs: **Prevenar 13[®]** (estudo 6096A1-3011) para **Prevenar 13[®]** (estudo 6096A1-3005).

^f ICs para a taxa são transformações de um intervalo de confiança baseada na distribuição t de *Student* para a diferença média dos logaritmos das medidas (**Prevenar 13[®]** (estudo 6096A1-3011) – **Prevenar 13[®]** (estudo 6096A1-3005)).

Nota – Testes clínicos. Números NCT: (estudo 6096A1-3011) NCT00761631, (estudo 6096A1-3005) NCT00444457.

Em crianças e adolescentes de 10 a 17 anos de idade, OPA GMTs 1 mês após a vacinação foram não inferiores (isto é, o limite inferior do IC 95% de dois lados para o GMR de >0,5) aos OPA GMTs no grupo de 5 a <10 anos de idade para 12 dos 13 sorotipos (exceto sorotipo 3), conforme mostrado na tabela 9.

Tabela 9: Comparação de OPA GMTs pneumocócicos após a vacinação, Prevenar 13[®] (10-17 anos) relativa a Prevenar 13[®] (5 a <10 anos de idade) no estudo 6096A1-3011^a

Grupo de vacina								
Sorotipo	Prevenar 13 [®] (10-17 anos)			Prevenar 13 [®] (5 a <10 anos de idade)			Taxa ^e (IC 95% ^f)	
	n ^b	GMT ^c	(IC 95% ^d)	n ^b	GMT ^c	(IC 95% ^d)		
Comum								
4	188	6912	(6101,2, 7831,4)	181	4629	(4017,2, 5334,3)	1,5	(1,24, 1,80)
6B	183	14224	(12316,4, 16427,3)	178	14996	(13164,1, 17083,1)	0,9	(0,78, 1,15)
9V	186	4485	(4001,1, 5027,5)	180	4733	(4203,3, 5328,4)	0,9	(0,80, 1,12)
14	187	6894	(6028,3, 7884,0)	176	4759	(4120,4, 5497,0)	1,4	(1,19, 1,76)
18C	182	6263	(5436,4, 7215,1)	175	8815	(7738,2, 10041,0)	0,7	(0,59, 0,86)
19F	184	2280	(1949,4, 2667,6)	178	1559	(1293,3, 1878,9)	1,5	(1,15, 1,86)
23F	187	3808	(3354,7, 4322,6)	176	3245	(2818,8, 3735,5)	1,2	(0,97, 1,42)
Adicional								
1	189	319	(271,2, 376,0)	179	187	(160,4, 218,6)	1,7	(1,36, 2,13)
3	181	114	(100,4, 129,4)	178	202	(180,9, 226,3)	0,6	(0,48, 0,67)
5	183	336	(270,3, 417,6)	178	491	(426,3, 565,3)	0,7	(0,53, 0,89)
6A	182	9928	(8457,0, 11654,8)	178	7514	(6350,8, 8890,7)	1,3	(1,05, 1,67)
7F	185	6584	(5829,4, 7435,5)	178	10334	(9099,0, 11736,8)	0,6	(0,53, 0,76)
19A	187	1276	(1131,7, 1439,0)	180	1180	(1047,5, 1329,4)	1,1	(0,91, 1,28)

^a População de imunogenicidade avaliável.

^b n = Número de indivíduos com uma determinada concentração de anticorpos para o sorotipo específico.

^c Títulos de média geométrica (GMTs) foram calculadas usando todos os indivíduos com os dados disponíveis para a coleta de sangue especificada.

^d Intervalos de confiança (ICs) são transformações de um intervalo de confiança com base na distribuição do t de *Student* para a média logaritma dos títulos.

^e Taxa de GMTs: **Prevenar 13[®]** (10-17 anos) para **Prevenar 13[®]** (5 a <10 anos).

^f ICs para a taxa são transformações de um intervalo de confiança baseada na distribuição t de *Student* para a diferença média dos logaritmos das medidas [**Prevenar 13[®]** (10-17 anos) – **Prevenar 13[®]** (5 a <10 anos)].

Estudo de eficácia em adultos com 65 anos de idade ou mais

A eficácia de **Prevenar 13[®]** na prevenção da PAC (pneumonia adquirida na comunidade) e DPI (doença pneumocócica invasiva) pneumocócicas por um dos sorotipos presente na vacina (sorotipo vacinal - VT) foi avaliada em um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo (Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults–CAPiTA). Este estudo ocorreu nos países baixos e incluiu 84.496 indivíduos, com 65 anos de idade ou mais, que receberam uma dose única da vacina **Prevenar 13[®]** ou placebo em um esquema de randomização 1:1.

A eficácia de **Prevenar 13[®]** na prevenção de um primeiro episódio de PAC pneumocócica VT, que é o desfecho primário do estudo, foi de 45,56 % (IC 95,2%, 21,82-62,49; p=0,0006).

A eficácia foi demonstrada também para os dois desfechos secundários. Para os primeiros episódios de PAC pneumocócica VT não bacterêmica/não invasiva (NB/NI), a eficácia foi de 45,00% (IC 95,2%, 14,21 - 65,31; p=0,0067) e; para os primeiros episódios de DPI VT, a eficácia foi de 75,00% (IC 95,2%, 41,06 - 90,87; p=0,0005).

A eficácia da proteção da **Prevenar 13[®]** contra um primeiro episódio de PAC pneumocócica VT, PAC pneumocócica VT NB/NI, e DPI VT foi evidente pouco depois da vacinação e foi mantida durante todo o estudo.

Estudos Clínicos sobre a Imunogenicidade de Prevenar 13[®] em Adultos

Não foi definido um nível de anticorpo IgG de ligação anti-polissacarídeo para prever a proteção contra doença pneumocócica invasiva ou pneumonia não bacterêmica em adultos. No entanto, dados clínicos e não clínicos sustentam um anticorpo funcional, medido por ensaio opsonofagocítico (OPA), como um contribuinte para a proteção contra doença pneumocócica.³¹ O OPA fornece uma medição *in vitro* da habilidade de anticorpos séricos em eliminar pneumococos realizando uma fagocitose completamente mediada e acredita-se refletir mecanismos *in vivo* relevantes de proteção contra a doença pneumocócica. Os títulos de OPA são expressados como a recíproca da diluição sérica mais alta que reduz a sobrevivência dos pneumococos em pelo menos 50%. Os estudos pivotais com o **Prevenar 13[®]** foram desenhados para demonstrar que as respostas de anticorpo OPA funcional para os sorotipos de **Prevenar 13[®]** não são inferiores e, para alguns sorotipos, superiores aos sorotipos comuns na vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (VPPS23).

Foram calculados os títulos de média geométrica (GMTs) do OPA sorotipo-específico medidos 1 mês após cada vacinação. A não inferioridade entre as vacinas foi definida como o limite inferior do intervalo de confiança (IC) de 95% de 2 lados para a proporção dos GMTs (GMR) maior que 0,5 (duplo critério); foram definidas respostas estatística e significativamente maiores como o limite inferior do IC de 95% de 2 lados para a GMR maior que 1.

A resposta do sorotipo adicional 6A, que é exclusivo em **Prevenar 13[®]**, mas não na VPPS23, foi avaliada por demonstração de um aumento de 4 vezes na titulação OPA específica acima dos níveis de pré-imunização. A superioridade da resposta ao **Prevenar 13[®]** foi definida como o limite inferior do IC de 95% de 2 lados para a diferença em porcentagens de adultos obtendo um aumento de 4 vezes na titulação OPA maior que zero. Para comparação de GMTs de OPA, uma resposta estatisticamente maior para o sorotipo 6A foi definida como o limite inferior do IC de 95% de 2 lados para a GMR maior que 2.

Foram realizados cinco estudos clínicos de fase 3 em uma série de países da Europa e nos EUA para avaliar a imunogenicidade de **Prevenar 13[®]** em diferentes faixas etárias e tanto com indivíduos que não haviam sido vacinados anteriormente (não vacinados com VPPS23) com a VPPS23, quanto com aqueles que haviam recebido uma ou mais doses da VPPS23 (pré-vacinados com VPPS23).

Cada estudo incluiu adultos saudáveis e adultos imunocompetentes com condições subjacentes estáveis, incluindo doença cardiovascular crônica, doença pulmonar crônica, disfunções renais, diabetes mellitus, doença hepática crônica, inclusive doença hepática alcoólica e alcoolismo porque se sabe que essas são condições comuns em adultos que aumentam o risco de PAC pneumocócica séria e DPI.

Foram realizados dois (2) estudos pivotais de não inferioridade nos quais a resposta ao **Prevenar 13[®]** foi comparada com a resposta imune à VPPS23, um com adultos entre 50 e 64 anos de idade não vacinados com a VPPS23 (6115A1-004) e um com adultos ≥ 70 anos de idade pré-vacinados com a VPPS23 (6115A1-3005). Um estudo (6115A1-3000) com adultos pré-vacinados com a VPPS23 coletou somente dados de segurança. Dois estudos (6115A1-3001 e 6115A1-3008) avaliaram a administração concomitante de **Prevenar 13[®]** com vacina inativada trivalente contra influenza (VIT) sazonal.

Estudos clínicos realizados com adultos não vacinados anteriormente com a VPPS23

Em um estudo clínico duplo-cego modificado* ativo controlado (6115A1-004) de **Prevenar 13[®]** nos EUA, adultos não vacinados com a VPPS23 com idade entre 60 e 64 anos foram designados aleatoriamente (1:1) para receber **Prevenar 13[®]** ou VPPS23. Adicionalmente, adultos com idade de 50 a 59 anos foram incluídos e receberam uma dose de **Prevenar 13[®]** (aberto).

* Duplo-cego modificado significa que a equipe do centro que dispensa e administra a vacina não era cego, mas todo o outro pessoal do estudo, incluindo o investigador principal e o paciente, era cego.

As respostas do anticorpo OPA provocadas pelo **Prevenar 13[®]** foram não inferiores àsquelas provocadas pela VPPS23 para os 12 sorotipos em comum a ambas as vacinas. Além disso, 8 dos sorotipos em comum exibiram uma resposta imune estatística e significativamente maior para **Prevenar 13[®]** em comparação com a VPPS23.

Para o sorotipo 6A, que é exclusivo de **Prevenar 13[®]**, as proporções de adultos com um aumento de 4 vezes após **Prevenar 13[®]** (88,5%) foram significativamente maiores do que após a VPPS23 (39,2%) em adultos não vacinados com a VPPS23 com idade entre 60 e 64 anos. Os GMTs de OPA para o sorotipo 6A foram estatística e significativamente maiores após **Prevenar 13[®]** em comparação com a VPPS23.

As respostas OPA provocadas pelo **Prevenar 13[®]** em adultos com idade entre 50 e 59 anos foram não inferiores às respostas ao **Prevenar 13[®]** em adultos com idade entre 60 e 64 anos para todos os 13 sorotipos. Além disso, 9 dos 13 sorotipos exibiram uma resposta imune estatística e significativamente maior em adultos com idade entre 50 e 59 anos em comparação com adultos com idade entre 60 e 64 anos.

Este estudo clínico demonstrou que as respostas imunes provocadas pelo **Prevenar 13[®]** são não inferiores e, para a maioria dos sorotipos, estatística e significativamente maiores que as pela VPPS23. Além disso, as respostas imunes em adultos com idade entre 50 e 59 anos foram não inferiores e, para a maioria dos sorotipos, estatística e significativamente maiores do que as observadas em adultos com idade entre 60 e 64 anos. Em adultos com idade entre 60 e 64 anos, os níveis de anticorpos um ano após a vacinação foram maiores após **Prevenar 13[®]** em comparação com os níveis de anticorpos após a VPPS23 para 7 dos 12 sorotipos em comum. Em adultos com idade entre 50 e 59 anos, os níveis de anticorpos um ano após a vacinação com **Prevenar 13[®]** foram maiores para 12 dos 13 sorotipos em comparação com a vacinação com **Prevenar 13[®]** em pessoas com 60 a 64 anos de idade.

Tabela 8: GMTs de OPA em adultos não vacinados com a VPPS23 com 50 a 59 anos de idade que receberam Prevenar 13[®]; e em adultos com 60 a 64 anos de idade que receberam Prevenar 13[®] ou a VPPS23^{a, b}

	Prevenar 13[®]		VPPS23	Prevenar 13[®], 50-59 com relação a 60-64 anos		Prevenar 13[®] com relação a VPPS23, 60-64 Anos	
	50-59 anos N=350-384	60-64 anos N=359-404	60-64 anos N=367-402				
Sorotipo	GMT	GMT	GMT	GMR	(IC 95%)	GMR	(IC 95%)
1	200	146	104	1,4	(1,08, 1,73)	1,4	(1,10, 1,78)
3	91	93	85	1,0	(0,81, 1,19)	1,1	(0,90, 1,32)
4	2833	2062	1295	1,4	(1,07, 1,77)	1,6	(1,19, 2,13)
5	269	199	162	1,4	(1,01, 1,80)	1,2	(0,93, 1,62)
6A [†]	4328	2593	213	1,7	(1,30, 2,15)	12,1	(8,63, 17,08)
6B	3212	1984	788	1,6	(1,24, 2,12)	2,5	(1,82, 3,48)
7F	1520	1120	405	1,4	(1,03, 1,79)	2,8	(1,98, 3,87)
9V	1726	1164	407	1,5	(1,11, 1,98)	2,9	(2,00, 4,08)
14	957	612	692	1,6	(1,16, 2,12)	0,9	(0,64, 1,21)
18C	1939	1726	925	1,1	(0,86, 1,47)	1,9	(1,39, 2,51)
19A	956	682	352	1,4	(1,16, 1,69)	1,9	(1,56, 2,41)
19F	599	517	539	1,2	(0,87, 1,54)	1,0	(0,72, 1,28)
23F	494	375	72	1,3	(0,94, 1,84)	5,2	(3,67, 7,33)

GMT: Título de Média Geométrica

GMR: Razão de Média Geométrica

[†] 6A é um sorotipo exclusivo de **Prevenar 13[®]**, mas não contido na VPPS23.

^a Não inferioridade foi definida como o limite inferior do IC de 95% de dois lados para GMR maior que 0,5. Respostas estatística e significativamente maiores foram definidas como o limite inferior do IC de 95% de dois lados para GMR maior que 1.

^b Para o sorotipo 6A, que é exclusivo de **Prevenar 13[®]**, foi definida uma resposta estatística e significativamente maior como o limite inferior do IC de 95% de dois lados para GMR maior que 2.

Estudos clínicos realizados com adultos vacinados anteriormente com PPSV23 (pré-vacinados)

Em um estudo clínico de fase 3, duplo-cego modificado*, ativo controlado (6115A1-3005) de **Prevenar 13[®]** nos EUA e na Suécia, adultos pré-vacinados com a VPPS23 com idade ≥ 70 anos que receberam uma dose da VPPS23 ≥ 5 anos antes foram designados aleatoriamente (1:1) para receber **Prevenar 13[®]** ou VPPS23.

* Duplo-cego modificado significa que a equipe do centro que dispensa e administra a vacina não era cego, mas todo o outro pessoal do estudo, incluindo o investigador principal e o paciente, era cego.

As respostas do anticorpo OPA provocadas pelo **Prevenar 13[®]** foram não inferiores para os 12 sorotipos em comum àquelas provocadas pela VPPS23 quando as vacinas foram administradas em um mínimo de 5 anos após a VPPS23. Além disso, 10 dos sorotipos em comum exibiram uma resposta imune estatística e significativamente maior após **Prevenar 13[®]** em comparação com após a VPPS23.

Para o sorotipo 6A, que é exclusivo de **Prevenar 13[®]**, as proporções de adultos com um aumento de 4 vezes após **Prevenar 13[®]** (71,1%) foram significativamente maiores do que após a VPPS23 (27,3%) em adultos pré-vacinados com a VPPS23 com idade ≥ 70 anos. Os GMTs de OPA para o sorotipo 6A foram estatística e significativamente maiores após **Prevenar 13[®]** em comparação com a VPPS23.

Este estudo clínico demonstrou que, em adultos com idade ≥ 70 anos e pré-vacinados com a VPPS23 ≥ 5 anos antes, a vacinação com **Prevenar 13[®]** mostra uma resposta imune melhorada em comparação com a revacinação com a VPPS23.

Tabela 9: GMTs de OPA em adultos previamente vacinados com a VPPS23 com idade ≥ 70 anos que receberam a Prevenar 13[®] ou a VPPS23^{a, b}				
Sorotipo	Prevenar 13[®] N=400-426 GMT	VPPS23 N=395-445 GMT	Prevenar 13[®] com relação a VPPS23	
			Razão	(IC 95%)
1	81	55	1,5	(1,17, 1,88)
3	55	49	1,1	(0,91, 1,35)
4	545	203	2,7	(1,93, 3,74)
5	72	36	2,0	(1,55, 2,63)
6A [†]	903	94	9,6	(7,00, 13,26)
6B	1261	417	3,0	(2,21, 4,13)
7F	245	160	1,5	(1,07, 2,18)
9V	181	90	2,0	(1,36, 2,97)
14	280	285	1,0	(0,73, 1,33)
18C	907	481	1,9	(1,42, 2,50)
19A	354	200	1,8	(1,43, 2,20)
19F	333	214	1,6	(1,17, 2,06)
23F	158	43	3,7	(2,69, 5,09)
GMT: Título de Média Geométrica				
[†] 6A é um sorotipo exclusivo de Prevenar 13[®] , mas não contido na VPPS23.				
^a Não inferioridade foi definida como o limite inferior do IC de 95% de dois lados para GMR maior que 0,5. Respostas estatística e significativamente maiores foram definidas como o limite inferior do IC de 95% de dois lados para GMR maior que 1.				
^b Para o sorotipo 6A, que é exclusivo de Prevenar 13[®] , foi definida uma resposta estatística e significativamente maior como o limite inferior do IC de 95% de dois lados para GMR maior que 2.				

Estudos clínicos para avaliar **Prevenar 13[®]** administrado com a VIT sazonal em adultos

Dois estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, avaliaram a imunogenicidade de **Prevenar 13[®]** administrado com a VIT (cepas de A/H1N1, A/H3N2 e B) em adultos que não foram vacinados com a VPPS23 com idades entre 50 e 59 anos e em adultos ≥ 65 anos de idade.

Cada estudo clínico comparou a administração concomitante de **Prevenar 13[®]** e VIT (administrados em braços opostos) com [1] VIT administrada com placebo e [2] com **Prevenar 13[®]** administrado isoladamente. O Grupo 1 recebeu **Prevenar 13[®]** administrado com a VIT, seguida por placebo um mês depois; o Grupo 2 recebeu a VIT administrada com placebo, seguida pelo **Prevenar 13[®]** um mês depois.

Um estudo clínico de fase 3, randomizado, duplo-cego (6115A1-3001) de **Prevenar 13[®]** administrado com a VIT em adultos com idade entre 50 e 59 anos que não foram vacinados com a VPPS23 nos EUA avaliou as respostas imunes da VIT quando esta era administrada com **Prevenar 13[®]** em comparação com a VIT administrada com placebo (chamado, na sequência, de VIT isoladamente).

Um estudo clínico de fase 3, randomizado, duplo-cego (6115A1-3008) de **Prevenar 13[®]** administrado com a VIT em adultos ≥ 65 anos de idade que não foram vacinados com a VPPS23 na Europa avaliou as respostas imunes da VIT quando esta era administrada com **Prevenar 13[®]** em comparação com a VIT administrada com placebo.

As respostas imunes provocadas pela VIT foram medidas por ensaios de inibição de hemaglutinação (IHA) um mês após a vacinação com a VIT. As respostas imunes foram medidas conforme a proporção de adultos atingindo um aumento ≥ 4 vezes em titulação IHA (responsivo) para cada cepa da VIT 1 mês após a vacinação. O critério de não inferioridade foi obtido para cada antígeno de vacina se o limite inferior do IC de 95% para a diferença nas proporções de indivíduos responsivos foi $>-10\%$.

Os estudos também avaliaram as respostas imunes de **Prevenar 13[®]** quando este foi administrado com a VIT em comparação com **Prevenar 13[®]** administrado isoladamente. As respostas imunes provocadas pelo **Prevenar 13[®]** foram medidas por GMC IgG ELISA um mês após a vacinação com **Prevenar 13[®]**. O critério de não inferioridade foi obtido se o limite inferior do IC de 95% de dois lados para as razões GMC IgG (**Prevenar 13[®]** e VIT relativo a **Prevenar 13[®]** isolado) foi $> 0,5$ (duplo critério).

Respostas imunes à VIT em 50 a 59 anos de idade: As respostas imunes foram similares após **Prevenar 13[®]** administrado concomitantemente com a VIT em comparação com a VIT isoladamente. A não inferioridade foi alcançada para todas as 3 cepas de VIT após **Prevenar 13[®]** administrado concomitantemente com a VIT em comparação com a VIT isoladamente (Tabela 10).

Respostas imunes à VIT em ≥ 65 anos de idade: As respostas imunes foram similares após **Prevenar 13[®]** administrado concomitantemente com a VIT em comparação com a VIT isoladamente. A não inferioridade foi alcançada para as cepas A/H1N1 e B, mas não para A/H3N2, com um limite inferior do IC de 95% de $-10,4\%$ (Tabela 11).

Tabela 10: Proporção de participantes com idade entre 50 e 59 anos com aumento ≥ 4 vezes na titulação IHA após a VIT com Prevenar 13[®] e a VIT com placebo					
IHA Da VIT	VIT + Prevenar 13[®]		VIT + placebo		Diferença
	n/N	%(IC 95%)	n/N	%(IC 95%)	
A/H1N1	445/530	84,0 (80,6, 87,0)	431/531	81,2 (77,6, 84,4)	2,8 (-1,8, 7,4)
A/H3N2	377/530	71,1 (67,1, 75,0)	369/531	69,5 (65,4, 73,4)	1,6 (-3,9, 7,2)
B	321/530	60,6 (56,3, 64,8)	320/531	60,3 (56,0, 64,5)	0,3 (-5,6, 6,2)

Tabela 11: Proporção de participantes com idade ≥ 65 anos com aumento ≥ 4 vezes na titulação IHA após a VIT com Prevenar 13[®] e a VIT com placebo					
IHA Da VIT	VIT + Prevenar 13[®]		VIT + placebo		Diferença
	n/N	%(IC 95%)	n/N	%(IC 95%)	
A/H1N1	440/548	80,3 (76,7, 83,5)	429/546	78,6 (74,9, 81,9)	1,7 (-3,1, 6,5)
A/H3N2	316/545	58,0 (53,7, 62,2)	341/545	62,6 (58,4, 66,6)	-4,6 (-10,4, 1,3)
B	286/548	52,2 (47,9, 56,4)	295/546	54,0 (49,7, 58,3)	-1,8 (-7,8, 4,1)

Respostas imunes ao **Prevenar 13[®]** em 50 a 59 anos de idade: A não inferioridade foi alcançada para todos os sorotipos (Tabela 12).

Respostas imunes ao **Prevenar 13[®]** em ≥ 65 anos de idade: A não inferioridade foi encontrada para todos os sorotipos, exceto o sorotipo 19F. O limite inferior do IC de 95% da GMR para o 19F foi de 0,49 [critério 0,5] (Tabela 13).

Tabela 12: GMC IgG pneumocócico 1 mês após Prevenar 13[®] e a VIT; e 1 mês após Prevenar 13[®]

(administrado 1 mês após placebo e VIT) para participantes entre 50 e 59 anos ^{a, b}			
	Pós-dose 1 Prevenar 13 [®] + VIT (N=247-294)	Pós-dose 2 Prevenar 13 ^{®*} (N=247-289)	Comparação com a vacina
Sorotipo	GMC, µg/mL	GMC, µg/mL	Razão (IC 95%)
1	4,05	5,45	0,74 (0,58, 0,95)
3	1,15	1,46	0,79 (0,66, 0,93)
4	2,35	3,41	0,69 (0,55, 0,87)
5	6,03	7,18	0,84 (0,67, 1,05)
6A	5,78	6,70	0,86 (0,70, 1,06)
6B	7,58	10,09	0,75 (0,60, 0,93)
7F	8,14	10,57	0,77 (0,63, 0,95)
9V	4,96	6,97	0,71 (0,59, 0,86)
14	10,77	14,05	0,77 (0,60, 0,98)
18C	9,65	13,49	0,72 (0,58, 0,88)
19A	16,80	18,84	0,89 (0,74, 1,08)
19F	6,13	7,13	0,86 (0,67, 1,10)
23F	7,17	8,54	0,84 (0,66, 1,08)
GMC: Concentração de Média Geométrica *Administrada 4 semanas após placebo e VIT. ^a Anticorpo medido por ELISA padronizado. ^b O critério de não inferioridade foi obtido se o limite inferior do IC de 95% de dois lados para as razões GMC IgG (Prevenar 13 [®] e VIT relativo a Prevenar 13 [®] isoladamente) foi > 0,5 (duplo critério).			

Tabela 13: GMC IgG pneumocócico 1 mês após Prevenar 13 [®] e a VIT; e 1 mês após Prevenar 13 [®] (administrado 1 mês após placebo e VIT) para participantes ≥ 65 anos ^{a, b}			
	Pós-dose 1 Prevenar 13 [®] + VIT (N=247-294)	Pós-dose 2 Prevenar 13 ^{®*} (N=247-289)	Comparação com a vacina
Sorotipo	GMC, µg/mL	GMC, µg/mL	Razão (IC 95%)
1	2,52	3,20	0,79 (0,60, 1,04)
3	1,08	1,15	0,94 (0,78, 1,13)
4	2,15	3,24	0,66 (0,51, 0,87)
5	4,74	6,90	0,69 (0,55, 0,86)
6A	4,61	6,10	0,76 (0,61, 0,94)
6B	6,24	6,43	0,97 (0,75, 1,25)
7F	7,63	9,04	0,84 (0,67, 1,07)
9V	4,97	6,21	0,80 (0,63, 1,02)
14	8,95	12,44	0,72 (0,53, 0,97)
18C	8,88	11,07	0,80 (0,64, 1,01)
19A	11,93	17,10	0,70 (0,56, 0,87)
19F	4,78	7,39	0,65 (0,49, 0,85)
23F	5,82	6,11	0,95 (0,71, 1,27)
GMC: Concentração de Média Geométrica *Administrada 4 semanas após placebo e VIT. ^a Anticorpo medido por ELISA padronizado. ^b O critério de não inferioridade foi obtido se o limite inferior do IC de 95% de dois lados para as razões GMC IgG (Prevenar 13 [®] e VIT relativo a Prevenar 13 [®] isoladamente) foi > 0,5 (duplo critério).			

Prevenar 13[®] pode ser administrado concomitantemente com a vacina inativada trivalente contra influenza (VIT) sazonal.

Quando **Prevenar 13[®]** foi administrado com a VIT, as respostas imunes para VIT foram similares às respostas da VIT administrada isoladamente.

Quando **Prevenar 13[®]** foi administrado concomitantemente com a VIT, as respostas imunes para **Prevenar 13[®]** foram menores em comparação com quando **Prevenar 13[®]** foi administrado isoladamente. O significado clínico disto é desconhecido.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

Prevenar 13[®] é uma solução estéril de sacarídeos dos antígenos capsulares dos sorotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, e 23F de *Streptococcus pneumoniae* conjugadas individualmente por aminação redutiva com a proteína CRM₁₉₇ diftérica não tóxica. Os polissacarídeos são quimicamente ativados e então ligados de modo covalente ao transportador proteico CRM₁₉₇ para formar o glicoconjugado.

Os conjugados individuais são compostos, e então polissorbato 80 e fosfato de alumínio são acrescentados à formulação da vacina. A potência da vacina é determinada pela quantidade de antígenos sacarídeos e da proporção de sacarídeo para proteína nos glicoconjugados individuais. Cada dose de 0,5 mL é formulada para conter 2,2 µg de sacarídeo por sorotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F, e 4,4 µg de sacarídeo para o sorotipo 6B, conjugados à proteína transportadora CRM₁₉₇.

Farmacologia Clínica

Prevenar 13[®] contém os 7 polissacarídeos capsulares pneumocócicos presentes na vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) mais 6 polissacarídeos adicionais (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A) todos conjugados à proteína transportadora CRM₁₉₇. As células B produzem anticorpos em resposta à estimulação antigênica por mecanismos dependentes e independentes de células T. A resposta imunológica à maioria dos antígenos é dependente das células T e envolve a colaboração de células T CD4⁺ e células B, reconhecendo o antígeno de modo vinculado. As células T CD4⁺ (células T auxiliares) fornecem sinais para as células B diretamente por interações com proteínas da superfície celular e indiretamente pela liberação de citocinas. Estes sinais resultam em proliferação e diferenciação de células B e produção de anticorpos de alta afinidade. A sinalização de células T CD4⁺ é um requisito para a geração de células B de vida longa chamadas plasmócitos, que produzem continuamente anticorpos de vários isotipos (com um componente IgG) e células B de memória que rapidamente mobilizam e secretam anticorpos após reexposição ao mesmo antígeno.

Os polissacarídeos capsulares bacterianos (PSs), embora de estrutura química variável, compartilham a propriedade imunológica comum de corresponder a antígenos em grande parte T-independentes. Na ausência de ajuda de células T, as células B estimuladas por PS produzem predominantemente anticorpos IgM; em geral não ocorre maturação da afinidade dos anticorpos, e nenhuma célula B de memória é gerada. Como vacinas, os PSs estão associados a uma imunogenicidade inadequada ou ausente em lactentes com menos de 24 meses de idade e falha na indução de memória imunológica em qualquer idade. A conjugação dos PSs a uma proteína transportadora supera a natureza T-independente dos antígenos PS. Células T específicas reagem à proteína transportadora e fornecem os sinais necessários para maturação da resposta de células B e geração de memória de células B. A conversão dos PSs de *Streptococcus pneumoniae* em um antígeno T-dependente por acoplamento covalente ao transportador proteico imunogênico CRM₁₉₇ aumenta a resposta de anticorpos, induz memória imunológica, e estimula respostas de reforço após reexposição em lactentes e crianças abaixo de 2 anos aos polissacarídeos pneumocócicos.

Dados de segurança pré-clínicos

Um estudo de toxicidade dose-repetida intramuscular (IM) em coelhos (5 doses IM) com **Prevenar 13[®]** resultou na geração de respostas de anticorpos sorotipo-específicos e não demonstrou qualquer evento adverso local ou sistêmico significativo. Além disso, não houve achados adversos significativos no estudo sobre a tolerância local com doses únicas IM em coelhos.

No estudo de segurança de farmacologia com **Prevenar 13[®]** administrado em doses subcutâneas (SC) únicas em ratos ou macacos, não houve efeitos nos sistemas nervoso central, respiratório ou cardiovascular. Nos estudos de toxicidade com doses-repetidas (7 doses SC) em ratos e macacos, não foram observados efeitos adversos significativos. Além disso, no estudo de toxicidade com doses-repetidas (5 doses SC) em ratos jovens, nenhum efeito adverso foi observado.

A toxicidade reprodutiva em coelhas mostrou que a administração IM de **Prevenar 13[®]** antes do acasalamento ou durante a gestação não afetou a fertilidade, desenvolvimento embrio/fetal ou pós-natal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Prevenar 13[®] está contraindicado para pacientes hipersensíveis a qualquer dos componentes da vacina, incluindo o toxoide diftérico.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

- Como ocorre com todas as vacinas injetáveis, tratamento médico e supervisão apropriados devem estar sempre prontamente disponíveis no raro evento de uma reação anafilática após a administração da vacina (ver item 9. REAÇÕES ADVERSAS).
- Doenças menores, como infecção respiratória leve, com ou sem febre de baixo grau, em geral não constituem contraindicações para a vacinação. A decisão de administrar ou adiar a vacinação devido a uma doença febril atual ou recente depende em grande parte da severidade dos sintomas e de sua etiologia. A administração do **Prevenar 13[®]** deve ser adiada em indivíduos sofrendo de doença febril aguda severa.
- Como ocorre com qualquer injeção intramuscular, **Prevenar 13[®]** deve ser administrado com cautela em lactentes, crianças ou adultos com trombocitopenia ou qualquer distúrbio da coagulação, ou naqueles recebendo terapia anticoagulante.
- **Prevenar 13[®]** protegerá apenas contra os sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* incluídos na vacina, e não protegerá contra outros microrganismos que causam doença invasiva, pneumonia ou otite média. Esta vacina não se destina ao uso no tratamento de infecção ativa.
- Como ocorre com qualquer vacina, **Prevenar 13[®]** pode não proteger todos os indivíduos que receberem a vacina contra a doença pneumocócica.

Precauções

Dados de segurança e imunogenicidade sobre **Prevenar 13[®]** não estão disponíveis para indivíduos em grupos imunocomprometidos (por exemplo, indivíduos com disfunção esplênica congênita ou adquirida, infecção por HIV, malignidade, transplante de células-tronco hematopoéticas, síndrome nefrótica) e a vacinação deve ser considerada de forma individual.

Lactentes e Crianças com 6 Semanas a 5 Anos de Idade

- Dados limitados demonstraram que a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) (série primária com três doses) induz uma resposta imunológica aceitável em lactentes com doença falciforme, com perfil de segurança semelhante ao observado nos grupos de não alto risco.
- O uso de vacina pneumocócica conjugada não substitui o uso da vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (VPPS23) em crianças ≥ 24 meses de idade com doença falciforme, asplenia, infecção por HIV, doença crônica, ou que apresentem outro tipo de comprometimento imunológico. Dados sobre a vacinação sequencial com **Prevenar 13[®]** seguida pela VPPS23 não estão disponíveis; dados sobre a vacinação sequencial com a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) seguida pela VPPS23 são limitados.
- Como ocorre com todas as vacinas pediátricas injetáveis, o possível risco de apneia deve ser considerado ao administrar a série de imunização primária em lactentes prematuros. A necessidade de monitoramento por no mínimo 48 horas após a vacinação deve ser considerada para lactentes muito prematuros (nascidos ≤ 30 semanas de gestação) que permaneçam hospitalizados no momento da administração recomendada.

Uma vez que o benefício da vacinação é elevado neste grupo de lactentes, a vacinação não deve ser suspensa ou adiada.

Gravidez

A segurança durante a gravidez não foi estabelecida.

Prevenar 13[®] em é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

A segurança durante a lactação não foi estabelecida.

Não se sabe se os antígenos da vacina ou os anticorpos são excretados no leite materno.

Uso Pediátrico

A segurança e a eficácia de **Prevenar 13**[®] em crianças com menos de 6 semanas não foram estabelecidas (ver itens **1. INDICAÇÕES** e **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Uso Geriátrico

Prevenar 13[®] mostrou-se seguro e imunogênico na população geriátrica (ver item **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

Dos 48.806 adultos nos 7 estudos do programa de desenvolvimento clínico (6115A1-004, 6115A1-3005, 6115A1-3010, 6115A1-3000, 6115A1-3001, 6115A1-3008, 6115A1-3006) que receberam **Prevenar 13**[®], 30.793 (63,1%) tinham de 65 a 74 anos de idade e 14.498 (29,7%) tinham 75 anos de idade ou mais. Não foram observadas diferenças clínicas significativas na segurança e imunogenicidade em indivíduos entre 65-74 anos de idade e em indivíduos com mais de 75 anos de idade.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Vacinas injetáveis diferentes devem sempre ser administradas em locais de vacinação diferentes.

Lactentes e Crianças com 6 Semanas a 5 Anos de Idade

Prevenar 13[®] pode ser administrado com qualquer um dos seguintes antígenos de vacina, seja de modo monovalente ou em vacinas combinadas: difteria, tétano, pertussis acelular ou de célula inteira, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielite inativada, hepatite B, meningococo do sorogrupo C, sarampo, caxumba, rubéola e varicela. Estudos clínicos demonstraram que as respostas imunológicas e os perfis de segurança das vacinas administradas não foram afetados.

Dados de um estudo clínico pós-comercialização, que avaliaram o impacto da utilização profilática de antipiréticos sobre a resposta imune de **Prevenar 13**[®], sugerem que a administração concomitante de paracetamol pode reduzir a resposta imune de **Prevenar 13**[®] após a série de imunização nos lactentes. Respostas à dose de reforço, administrada aos 12 meses, não foram afetadas. A importância clínica desta observação é desconhecida.

Previamente, estudos com a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) e vacinas contra rotavírus demonstraram que as respostas imunológicas dos sete sorotipos pneumocócicos na vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) e na vacina de rotavírus não foram afetadas. Não se espera que qualquer diferença na resposta imunológica seja observada para os seis sorotipos adicionais ou para a vacina de rotavírus com **Prevenar 13**[®].

Em estudos clínicos, quando **Prevenar 13**[®] foi administrado concomitantemente, porém em um local ou por via diferente, com vacina de hepatite A ou de rotavírus, não foi observada alteração nos perfis de segurança para estes lactentes.

Crianças e adolescentes de 6 a 17 anos de idade

Não existem dados disponíveis acerca da utilização concomitante de **Prevenar 13**[®] com outras vacinas.

Diferentes vacinas injetáveis devem ser sempre aplicadas em diferentes locais de injeção.

Adultos com 50 Anos de Idade ou Mais

Prevenar 13[®] pode ser administrado com a vacina inativada trivalente contra influenza (VIT) (ver item **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

A resposta imune para **Prevenar 13**[®] quando administrado concomitantemente com a VIT foi menor comparada à sua administração isolada. O significado clínico disto é desconhecido.⁷⁹

Não foram realizados estudos para avaliar a resposta imune de **Prevenar 13[®]** quando administrado concomitantemente a outras vacinas além da VIT.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o medicamento sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8°C). Não congelar. Descartar a vacina em caso de congelamento. Armazenar na embalagem original.

O prazo de validade do medicamento é de 36 meses a partir da data de fabricação.

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.

A vacina deve ser administrada imediatamente após a remoção da tampa protetora da seringa.

Prevenar 13[®] é uma suspensão branca e homogênea.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Somente para uso intramuscular.

A dose é 0,5 mL, administrada por via IM, com cuidado para evitar a aplicação em nervos e vasos sanguíneos ou suas proximidades. Os locais preferenciais são a face ântero-lateral da coxa em lactentes e crianças mais novas ou o músculo deltoide do braço das crianças mais velhas e adultos. A vacina não deve ser administrada na região glútea. Não administrar **Prevenar 13[®]** por via intravenosa.

A vacina não deve ser administrada por via intradérmica, subcutânea ou intravenosa uma vez que a segurança e imunogenicidade dessas vias não foram avaliadas.

Medicamentos de uso parenteral devem ser inspecionados visualmente quanto a material particulado e alteração da cor antes da administração.

Não misturar com outras vacinas/produtos na mesma seringa.

Prevenar 13[®] é uma suspensão contendo um adjuvante. A vacina deve ser bem agitada para obter uma suspensão branca homogênea antes de expelir o ar da seringa, e deve ser inspecionada visualmente para presença de qualquer material particulado e/ou variação do aspecto físico antes da administração. Não utilizar se o conteúdo parecer diferente.

Os dados sobre a intercambialidade de **Prevenar 13[®]** com outras vacinas conjugadas pneumocócicas contendo um transportador proteico diferente de CRM₁₉₇ não estão disponíveis.

No manuseio de seringas descartáveis é necessário manter os seguintes cuidados:

- guardar o material, ainda na embalagem original, conforme cuidados de conservação já estabelecidos na embalagem deste produto;
- lavar as mãos com água e sabão antes do manuseio;
- manusear o material em campo limpo;
- antes de abrir, verificar:
 - se a embalagem está íntegra e dentro do prazo de validade; e
 - se o material é apropriado ao procedimento, a fim de evitar desperdício;
- abrir cuidadosamente a embalagem, na direção do êmbolo para a agulha, evitando a contaminação;
- usar luvas descartáveis para manuseio e aplicação do material.

Esta seringa deve ser descartada no coletor de perfuro-cortantes, segundo recomendação das regulamentações vigentes, para evitar o risco de punção acidental do dedo ou da mão. Quando não existir o recipiente apropriado, adaptar latas vazias com tampas, caixas de papelão duplamente reforçadas.

Todo o material a ser descartado deverá ser encaminhado a uma instituição de saúde, de onde será coletado por empresas especializadas que se encarregam da coleta de resíduos biológicos e destruição por incineração.

A seringa preenchida é para administração única e NUNCA deve ser reutilizada. Descarte a seringa conforme orientação do médico, enfermeira ou farmacêutico.

Lactentes e Crianças com 6 Semanas a 17 Anos de Idade (antes do 18º aniversário)

Recomenda-se que lactentes que receberem uma primeira dose de **Prevenar 13®** completem o curso de vacinação com **Prevenar 13®**.

Esquema de Vacinação

Imunização Primária

Para lactentes até 6 meses de idade, a série de imunização recomendada de **Prevenar 13®** consiste em três doses de 0,5 mL cada, com aproximadamente 2 meses de intervalo, seguidas por uma quarta dose de 0,5 mL aos 12-15 meses de idade. A idade usual para a primeira dose corresponde a 2 meses de idade, mas esta pode ser administrada mais cedo com 6 semanas de idade. O intervalo de administração recomendado corresponde a 4 a 8 semanas. A quarta dose (dose de reforço) deve ser administrada aproximadamente aos 12-15 meses de idade, e no mínimo 2 meses após a terceira dose.

Esquema de vacinação de rotina para lactentes até 6 meses de idade				
Dose	Dose 1 *†	Dose 2 †	Dose 3 †	Dose 4 ‡ (reforço)
Idade na Dose	2 meses	4 meses	6 meses	12-15 meses

* A dose 1 pode ser administrada já com 6 semanas de idade.

† O intervalo de administração recomendado corresponde a 4 a 8 semanas.

‡ A quarta dose deve ser administrada aproximadamente aos 12-15 meses de idade, e no mínimo 2 meses após a terceira dose.

Para crianças acima da idade do esquema de rotina para lactentes até 6 meses de idade, o seguinte esquema de vacinação deve ser aplicado:

Esquema de imunização de rotina recomendado para o uso de Prevenar 13® para lactentes acima de 6 meses e crianças não vacinadas previamente com a vacina pneumocócica 7-valente ou 13-valente (conjugada) na idade da primeira vacinação		
Idade na primeira dose	Série primária	Dose de reforço
7 – 11 meses	2 doses *	1 dose entre 12 – 15 meses
12 – 23 meses	2 doses **	--
24 meses a 5 anos (antes do 6º aniversário)	1 dose	--

* Intervalo mínimo entre doses é de 4 semanas.

** Intervalo mínimo entre doses é de 8 semanas.

Alternativamente, quando **Prevenar 13®** é parte do programa de imunização de rotina em lactentes, ou seja, opta-se por um programa de imunização em massa, um esquema de 3 doses pode ser considerado. A primeira dose pode ser administrada a partir de 2 meses de idade, com a segunda dose 2 meses depois, e a terceira dose (dose de reforço) é recomendada entre 11 a 15 meses de idade, conforme tabela abaixo (ver item 2. **RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

Esquema de vacinação para programa de imunização de rotina (em massa) em lactentes			
Dose	Dose 1	Dose 2	Dose 3
Idade na Dose	A partir de 2 meses de idade	2 meses após a Dose 1	11 a 15 meses de idade

Esquema de vacinação com **Prevenar 13**[®] para lactentes e crianças previamente vacinadas com a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) (*Streptococcus pneumoniae* dos sorotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F):

Prevenar 13[®] contém os mesmos 7 sorotipos contidos na vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) e é fabricado com base na mesma tecnologia de conjugação usando a mesma proteína transportadora CRM₁₉₇.

Crianças que tenham iniciado a imunização com a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) podem completar a imunização trocando para **Prevenar 13**[®] em qualquer ponto no esquema de vacinação. Nos estudos clínicos, os perfis de imunogenicidade e segurança foram comparáveis. Crianças de 15 meses a 5 anos de idade que foram consideradas completamente imunizadas, ou com algum esquema da vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) incompleto, podem receber uma dose de **Prevenar 13**[®] para obter resposta imune aos 6 sorotipos adicionais. Esta dose de resgate para os sorotipos adicionais (*catch up* / dose suplementar) de **Prevenar 13**[®] deve ser administrado com um intervalo de, pelo menos, 8 semanas após a quarta dose da vacina pneumocócica 7-valente (conjugada).

Para assegurar a proteção adequada contra todos os 13 sorotipos, crianças de 15 a 23 meses de idade que receberam somente uma única dose da vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) antes de 12 meses de idade, devem receber 2 doses de **Prevenar 13**[®] pelo menos com 2 meses de intervalo e separada da primeira dose pelo menos 2 meses.

Esquema de vacinação com **Prevenar 13**[®] para crianças de 12 meses a 5 anos de idade incompletamente vacinadas com **Prevenar 13**[®]:

Para crianças de 7 meses a 5 anos de idade que não tenham recebido nenhuma dose prévia de **Prevenar 13**[®], veja o esquema de vacinação para crianças ≥ 7 meses de idade não vacinadas previamente.

Crianças consideradas incompletamente vacinadas com **Prevenar 13**[®], são crianças que tenham recebido 3 doses ou menos de **Prevenar 13**[®] antes de 12 meses de idade e nenhuma dose de **Prevenar 13**[®] após 12 meses de idade, ou crianças que não completaram o esquema de vacinação recomendado para crianças não vacinadas previamente [veja o esquema de vacinação para crianças ≥ 7 meses de idade não vacinadas].

Para crianças de 12 meses a 5 anos de idade com algum esquema de **Prevenar 13**[®] incompleto, aplique o seguinte esquema para completar o esquema de imunização de **Prevenar 13**[®]:

Esquema de vacinação para crianças de 12 meses a 5 anos de idade incompletamente vacinadas com Prevenar 13 [®]		
Idade na dose (meses)	História prévia de vacinação com Prevenar 13 [®]	Número total de doses de 0,5 mL
12 – 23 meses	1 dose < 12 meses	2*
	2 ou 3 doses < 12 meses	1**
24 – 71 meses	Algum esquema incompleto	1**

* Duas doses com pelo menos 2 meses de intervalo e separadas da primeira dose por pelo menos 2 meses.

**Separada da dose prévia por pelo menos 2 meses.

As respostas imunes induzidas por este esquema de **Prevenar 13**[®], pode resultar em concentrações mais baixas de anticorpos em comparação às concentrações de anticorpos de quatro doses seguidas de **Prevenar 13**[®] (dadas com 2, 4, 6 e 12 a 15 meses).

A imunidade protetora para os seis novos sorotipos de **Prevenar 13**[®] requer a administração apropriada para a idade, como descrito acima.

Esquema de vacinação com **Prevenar 13[®] para crianças de 24 meses a 17 anos de idade**

Crianças de 24 meses a 5 anos de idade e crianças de 6 a 17 anos de idade podem receber uma única dose de **Prevenar 13**[®], tendo ou não sido vacinadas previamente com uma ou mais doses da vacina pneumocócica 7-valente conjugada. Se a vacina pneumocócica 7-valente conjugada tiver sido administrada previamente, deve ser respeitado um intervalo de 8 semanas antes de receber a **Prevenar 13**[®].

Em crianças de 5 a >10 anos de idade que tenham recebido uma única dose de **Prevenar 13**[®], não foram encontradas diferenças nas concentrações de anticorpos em comparação com as concentrações de anticorpos após a quarta dose da vacina pneumocócica 7-valente conjugada ou **Prevenar 13**[®]. Em crianças de 10 a 17 anos

de idade, as repostas de anticorpos funcionais foram comparáveis às do grupo de 5 a >10 anos de idade após cada grupo ter recebido uma única dose de **Prevenar 13[®]**.

Adultos com 50 Anos de Idade ou Mais

Prevenar 13[®] deve ser administrado como uma dose única em adultos com 50 anos de idade ou mais, incluindo aqueles vacinados anteriormente com a vacina pneumocócica polissacarídica.

A necessidade de revacinação com a dose subsequente de **Prevenar 13[®]** não foi estabelecida. Para diretrizes específicas, favor referir-se a recomendações locais.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Lactentes e Crianças com 6 Semanas a 5 Anos de Idade

A segurança da vacina foi avaliada em 13 estudos clínicos controlados nos quais aproximadamente 15.000 doses foram administradas a 4.729 lactentes saudáveis na faixa etária de 6 semanas a 16 meses de idade. Em todos os estudos, **Prevenar 13[®]** foi coadministrado com vacinas pediátricas de rotina.

Em um estudo de vacinação (6096A1) em crianças maiores de 6 meses, a segurança também foi avaliada em 354 crianças (de 7 meses a 5 anos de idade) que receberam pelo menos 1 dose de **Prevenar 13[®]**.

Crianças e Adolescentes de 6 a 17 anos de idade

A segurança foi avaliada em 592 crianças e adolescentes saudáveis, incluindo os indivíduos com asma que podem ser predispostos à infecção pneumocócica. Duzentas e noventa e quatro (294) crianças com idade de 5 a < 10 anos já tinham sido previamente imunizadas com, no mínimo, uma dose da vacina pneumocócica 7-valente conjugada e 298 crianças com idade entre 10 e 17 não tinham sido previamente vacinadas com nenhuma vacina pneumocócica.

Adultos com 50 Anos de Idade ou Mais

A segurança foi avaliada em 6 estudos clínicos incluindo 6.198 adultos dentro da faixa de 50 a 95 anos de idade.

Prevenar 13[®] foi administrado a 5.667 adultos; 2.616 adultos tinham de 50 a 64 anos de idade e 3.051 adultos tinham 65 anos ou mais. Dos pacientes que receberam **Prevenar 13[®]**, 1.916 adultos foram previamente vacinados com a VPPS23 pelo menos 3 anos antes, e 3.751 adultos não foram vacinados com a VPPS23. As frequências mostradas abaixo são para adultos com 50 a 64 anos de idade e adultos com 65 anos ou mais. Os indivíduos com mais de 65 anos relataram menos eventos que os adultos mais jovens, apesar do *status* de imunização anterior. Em geral, as categorias de frequência foram similares para ambos os grupos de idade.

A frequência esperada de reações adversas é apresentada nas categorias de frequência CIOMS:

Muito comum:	≥ 10%
Comum:	≥ 1% e <10%
Incomum:	≥ 0,1% e <1%
Rara:	≥ 0,01% e <0,1%
Muito rara:	< 0,01%

Reações Adversas Observadas Durante Estudos Clínicos

Lactentes e Crianças com 6 Semanas a 5 Anos de Idade

Estes dados são derivados de estudos clínicos nos quais **Prevenar 13[®]** foi administrado simultaneamente com outras vacinas de rotina na infância.

Distúrbios do sistema imunológico: Rara: reação de hipersensibilidade incluindo edema facial, dispneia, broncoespasmo.

Distúrbios do metabolismo e nutrição: Muito comum: diminuição do apetite.

Distúrbios psiquiátricos: Muito comum: irritabilidade. Incomum: choro.

Distúrbios do sistema nervoso: Muito comum: sonolência / aumento do sono, sono agitado / diminuição do sono. Incomum: convulsões (incluindo convulsões febris). Rara: episódio hipotônico-hiporresponsivo.

Distúrbios gastrintestinais: Comum: diarreia, vômitos.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: Comum: erupção cutânea (“rash” cutâneo). Incomum: urticária ou erupção cutânea semelhante à urticária.

Distúrbios gerais e no local da administração: Muito comum: febre; qualquer eritema, endurecimento / edema ou dor / sensibilidade no local da vacinação; eritema ou endurecimento / edema no local da vacinação 2,5 cm – 7,0 cm (após dose em crianças entre 1 e 2 anos e crianças mais velhas [2 a 5 anos de idade]). Comum: febre acima de 39°C; eritema ou endurecimento / edema no local da vacinação 2,5 cm – 7,0 cm (após série em lactentes), dor / sensibilidade no local da vacinação interferindo com o movimento. Incomum: endurecimento / edema ou eritema no local da vacinação maior que 7,0 cm.

Crianças e adolescentes de 6 a 17 anos de idade

As reações adversas mais comuns em crianças e adolescentes de 6 a 17 anos de idade foram:

Reação muito comum: diminuição do apetite, irritabilidade, sonolência / aumento do sono, sono inquieto / diminuição do sono, eritema na região de aplicação da vacina, endurecimento/tumefação ou dor / sensibilidade; sensibilidade no local de vacinação (incluindo dificuldade de movimento).

Reação comum: dor de cabeça, diarreia, vômito, erupção / urticária ou erupção semelhante à urticária e febre.

Outros eventos adversos observados em outros grupos etários também podem ser aplicáveis nesse grupo etário, mas, devido ao pequeno tamanho da amostra, esses outros eventos não foram observados nesse estudo (6096A1-3011).

Adultos com 50 Anos de Idade ou Mais

Distúrbios do sistema imunológico: Incomum: reação de hipersensibilidade incluindo edema de face, dispneia e broncoespasmo.

Distúrbios do metabolismo e nutrição: Muito comum: diminuição do apetite.

Distúrbios do sistema nervoso: Muito comum: cefaleias.

Distúrbios gastrintestinais: Muito comum: diarreia. Comum: vômitos. Incomum: náusea.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: Muito comum: erupção cutânea (“rash” cutâneo).

Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conjuntivo e ossos: Muito comum: dor generalizada nas articulações recente/agravada, dor muscular generalizada recente/agravada.

Distúrbios gerais e no local da administração: Muito comum: calafrios, fadiga, eritema no local da vacinação, endurecimento / edema no local da vacinação, dor / sensibilidade no local da vacinação, limitação do movimento do braço. Comum: febre. Incomum: linfadenopatia localizada na região do local da vacinação.

Em geral, não foram notadas diferenças significativas nas frequências das reações adversas quando **Prevenar 13[®]** foi administrado em adultos pré-vacinados com a VPPS23 ou adultos não vacinados com a VPPS23. As categorias de frequência para todas as reações adversas foram similares em adultos com 50 a 64 anos de idade e adultos com mais de 65 anos de idade.

Reações Adversas Solicitadas em Estudos com Adultos com Prevenar 13[®] e a VIT

A segurança da administração concomitante de **Prevenar 13[®]** com a VIT foi avaliada em 2 estudos com adultos não vacinados com a VPPS23.

As frequências das reações locais em adultos com 50 a 59 anos de idade e em adultos com mais de 65 anos foram similares após **Prevenar 13[®]** ser administrado com a VIT em comparação com **Prevenar 13[®]** administrado isolado.

Foram observadas frequências maiores em algumas reações solicitadas quando **Prevenar 13[®]** foi administrado concomitantemente com a VIT em comparação com a VIT administrada isolada (cefaleia, calafrios, erupção cutânea, diminuição do apetite, dor muscular e nas juntas) ou com **Prevenar 13[®]** administrado isolado (cefaleia, fadiga, calafrios, diminuição do apetite e dor nas juntas).

Reações Adversas de Prevenar 13[®] na Experiência Pós-Comercialização

Embora as seguintes reações adversas ao medicamento não tenham sido observadas nos estudos clínicos, estas são consideradas reações adversas ao medicamento para **Prevenar 13[®]** uma vez que foram relatadas na experiência pós-comercialização:

- linfadenopatia localizada na região do local da vacinação, reação anafilática / anafilactoide incluindo choque, angioedema, eritema multiforme, dermatite no local da vacinação, urticária no local da vacinação, prurido no local da vacinação.

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 de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Superdosagem com **Prevenar 13[®]** é improvável devido a sua apresentação como seringa preenchida. Contudo, em lactentes e crianças houve relatos de superdosagem com **Prevenar 13[®]**, definida como doses subsequentes administradas com intervalos menores que os recomendados em relação à dose anterior. Em geral, os eventos adversos relatados com a superdosagem são consistentes com aqueles relatados para doses administradas nos esquemas pediátricos recomendados de **Prevenar 13[®]**.

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

III - DIZERES LEGAIS

MS - 1.2110.0277

Farmacêutica Responsável: Edina S. M. Nakamura – CRF-SP nº 9258

Registrado por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1.860
CEP 04717-904 – São Paulo – SP
CNPJ nº. 61.072.393/0001-33

Fabricado e Embalado (emb. primária) por:

Baxter Pharmaceutical Solutions LLC
Bloomington, Indiana – Estados Unidos

Importado e Embalado (emb. secundária) por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.
Rodovia Castelo Branco, km 32,5
CEP 06696-270 – Itapevi – SP
CNPJ nº. 61.072.393/0039-06
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

PRV13_27



A Wyeth é uma empresa do Grupo



Wyeth®



Referências:

1. Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, et al. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA*. 2006;295(14):1668-1674.
2. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med*. 2006;354(14):1455-1463.
3. Kaplan SL, Mason EO Jr, for the US Pediatric Multicenter Pneumococcal Surveillance Study Group. Invasive serotype 19A pneumococcal infections in 8 children's hospitals in the United States. Presented at the 45th Annual Meeting of the IDSA, October 4-7, 2007; abstract 127.
4. Pelton SI, Huot H, Finkelstein JA, et al. Emergence of 19A as virulent and multidrug resistant pneumococcus in Massachusetts following universal immunization of infants with pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(6):468-472.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Emergence of antimicrobial-resistant serotype 19A *Streptococcus pneumoniae* Massachusetts, 2001-2006. *MMWR*. 2007;56(41):1077-1080.
6. Messina AF, Katz-Gaynor K, Barton T, et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on serotype distribution and antimicrobial resistance of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in Dallas, TX, children from 1999 through 2005. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(6):461-467.
7. Franco CS, et al. Survey of nonsusceptible nasopharyngeal *Streptococcus pneumoniae* isolates in children attending day-care centers in Brazil. *The Pediatr Infect Dis J* 2010;29(1):1-2.
8. CDC. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease — United States, 1998–2003. *MMWR* 2005; 54(36):893-7.

9. Ramsay ME, Andrews NJ, Trotter CL, Kaczmarski EB, Miller E. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: database analysis. *BMJ*. 2003;326:365-6.
10. World Health Organization (WHO), Bi-regional meeting on Prevention of Childhood Pneumonia and Meningitis by Vaccination, Kuala Lumpur, Malaysia, 30-31 March 2006. World Health Organization Regional Office for the Western Pacific.
11. Fedson DS, Scott JA. The burden of pneumococcal disease among adults in developed and developing countries: what is and is not known. *Vaccine*. 1999;17(Suppl 1):S11-8.
12. Isaacman DJ, Fletcher MA, Fritzell B, et al. Indirect effects associated with widespread vaccination of infants with heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7; Prevnar). *Vaccine*. 2007;25(13):2420-2427.
13. Lynch JP 3rd, Zhanell GG. Streptococcus pneumoniae: epidemiology, risk factors, and strategies for prevention. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009;30(2):189-209.
14. CDC. Prevention of pneumococcal disease. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR*. 1997;46(RR-8):1-24.
15. World Health Organization. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine [position paper]. *Wkly Epidemiol Rec*. 2008;83:373-384.
16. CDC. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR*. 2000;49(RR-9):1-35.
17. CDC. Recommended adult immunization schedule - United States, 2009. *MMWR*. 2009;57(53):Q1-Q4.
18. Fedson DS, Musher D. In Plotkin A, Orenstein WA editors. Vaccines. 4th ed. Philadelphia, USA: WB Saunders Company; 2004: 529-588.
19. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 2010;201(1):32-41.
20. Albrich WC, Baughman W, Schmotzer B, et al. Changing characteristics of invasive pneumococcal disease in Metropolitan Atlanta, Georgia, after introduction of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2007;44(12):1569-1576.
21. Christenson B, Lundbergh P, Hedlund J, et al. Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older: a prospective study. *Lancet*. 2001;357(9261):1008-1011.
22. Harboe ZB, Valentiner-Branth P, Benfield TL, et al. Early effectiveness of eptavalent conjugate pneumococcal vaccination on invasive pneumococcal disease after the introduction in the Danish Childhood Immunization Programme. *Vaccine*. 2010;28(14):2642-2647.
23. Jansen AG, Rodenburg GD, de Greeff SC, et al. Invasive pneumococcal disease in the Netherlands: syndromes, outcome and potential vaccine benefits. *Vaccine*. 2009;27(17):2394-2401.
24. Miller E, Campbell H, et al. Impact of the seven-valent pneumococcal conjugate childhood vaccination programme in England and Wales, Summary Surveillance Report From The Health Protection Agency Centre for Infections (2009/2010 Epidemiological Year).
25. Lexau CA, Lynfield R, Danila R, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA*. 2005;294(16):2043-2051.
26. Tyrrell GJ, Lovgren M, Chui N, et al. Serotypes and antimicrobial susceptibilities of invasive Streptococcus pneumoniae preand post-seven valent pneumococcal conjugate vaccine introduction in Alberta, Canada, 2000–2006. *Vaccine*. 2009;27(27):3553–3560.
27. Tyrrell GJ, Lovgren M, Chui N, et al. Serotypes and antimicrobial susceptibilities of invasive Streptococcus pneumoniae preand post-seven valent pneumococcal conjugate vaccine introduction in Alberta, Canada, 2000–2006. *Vaccine*. 2009;27(27):3553-60.
28. Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58(5):377-382.
29. Liñares J, Ardanuy C, Pallares R, et al. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in Streptococcus pneumoniae over a 30-year period. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(5):402-410.
30. World Health Organization. Recommendations for the production and control of pneumococcal conjugate vaccines. WHO Technical Report Series. 2005;927 (Annex 2):64-98.
31. Schwarz, T.F.; Flamaing, J.; Rümke, H.C.; Penzes, J.; Juergens, C.; Wenz, A.; Jayawardene, D.; Giardina, P.; Emini, E.A.; Gruber, W.C.; Schmoele-thoma, B. A randomized, double-blind trial to evaluate immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given concomitantly with trivalent influenza vaccine in adults aged. *Vaccine*, v. 29, n. 32, p. 5195-202, 2011.
32. ATKINSON W, WOLFE S, HAMBORSKY J. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Centers for Disease Control and Prevention. 12th ed., second printing. Washington DC: Public Health Foundation, 2012.

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE 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
05/05/2015		PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/11/2012	0903280121	PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação de Uso	30/03/2015	<ul style="list-style-type: none"> IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? INDICAÇÕES RESULTADOS DE EFICÁCIA CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POSOLOGIA E MODO DE USAR REAÇÕES ADVERSAS 	VP / VPS	SUS INJ CT EST 01 SER PREENCH X 0,5 ML + 01 AGU
26/11/2014	1062079146	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC	01/10/2014	0893272147	PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de texto de bula	18/11/2014	<ul style="list-style-type: none"> QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? RESULTADOS DE EFICÁCIA CARACTERÍSTICAS 	VP / VPS	SUS INJ CT EST 01 SER PREENCH X 0,5 ML + 01 AGU

		60/12					FARMACOLÓGICAS		
							<ul style="list-style-type: none"> ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES REAÇÕES ADVERSAS 		
25/09/2014	0800429143	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/07/2013	0578105131	PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração dos Cuidados de Conservação	22/09/2014	<ul style="list-style-type: none"> CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS 	VP / VPS	SUS INJ CT EST 01 SER PREENCH X 0,5 ML + 01 AGU
20/08/2014	0578105131	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2014	0508311147	PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nome Comercial em Vacinas por Decisão Judicial	28/07/2014	<ul style="list-style-type: none"> Inclusão da marca comercial em todo o texto. 	VP / VPS	SUS INJ CT EST 01 SER PREENCH X 0,5 ML + 01 AGU
22/11/2013	0981700130	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/11/2013	0981700130	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	<ul style="list-style-type: none"> INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 	VPS	SUS INJ CT EST 01 SER PREENCH X 0,5 ML + 01 AGU
24/10/2013	0895964131	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/04/2011	307082114	PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração do Prazo de Validade	21/10/2013	<ul style="list-style-type: none"> CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 	VPS	SUS INJ CT EST 01 SER PREENCH X 0,5 ML + 01 AGU
29/05/2013	0429186137	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/05/2013	0429186137	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	<ul style="list-style-type: none"> COM DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? RESULTADOS DE EFICÁCIA ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO 	VP / VPS	SUS INJ CT EST 01 SER PREENCH X 0,5 ML + 01 AGU

							MEDICAMENTO <ul style="list-style-type: none"> • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS • SUPERDOSE 		
26/04/2013	0328298138	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/04/2013	0328298138	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	<ul style="list-style-type: none"> • COM DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? • RESULTADOS DE EFICÁCIA • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS • SUPERDOSE 	VP / VPS	SUS INJ CT EST 01 SER PREENCH X 0,5 ML + 01 AGU
20/03/2013	0212399131	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	20/03/2013	0212399131	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	<ul style="list-style-type: none"> • COM DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? • RESULTADOS DE EFICÁCIA • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS • SUPERDOSE 	VP / VPS	SUS INJ CT EST 01 SER PREENCH X 0,5 ML + 01 AGU

NA – não aplicável