



Ministério da Saúde  
FIOCRUZ  
Fundação Oswaldo Cruz



## **VACINA PNEUMOCÓCICA 10 VALENTE (CONJUGADA)**

**INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS – BIO-MANGUINHOS / FIOCRUZ**

**SUSPENSÃO INJETÁVEL**

**1DOSE/4 DOSES**

## **Modelo texto de bula- profissional de Saúde**

### **I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)

#### **FORMA FARMACÊUTICA**

**Suspensão injetável para administração intramuscular.**

#### **APRESENTAÇÕES**

**Embalagens contendo:**

**10 e 12 frascos- ampola x 0,5mL**

**ou 10 e 12 frascos-ampola contendo 4 doses com 0,5mL cada dose**

#### **VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

#### **USO EXCLUSIVAMENTE INTRAMUSCULAR**

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

#### **COMPOSIÇÃO**

Cada dose (0,5 mL) da vacina-contém:

Polissacarídeo de *Streptococcus pneumoniae* **tipo 1** conjugado com 1,6 mcg de proteína D de *Haemophilus influenzae*  
Polissacarídeo de *Streptococcus pneumoniae* **tipo 4** conjugado com 5,1 mcg de proteína D de *Haemophilus influenzae*  
Polissacarídeo de *Streptococcus pneumoniae* **tipo 5** conjugado com 1 mcg de proteína D de *Haemophilus influenzae*  
Polissacarídeo de *Streptococcus pneumoniae* **tipo 6B** conjugado com 0,8 mcg de proteína D de *Haemophilus influenzae*  
Polissacarídeo de *Streptococcus pneumoniae* **tipo 7F** conjugado com 1,1 mcg de proteína D de *Haemophilus influenzae*  
Polissacarídeo de *Streptococcus pneumoniae* **tipo 9V** conjugado com 1,4 mcg de proteína D de *Haemophilus influenzae*  
Polissacarídeo de *Streptococcus pneumoniae* **tipo 14** conjugado com 1,4 mcg de proteína D de *Haemophilus influenzae*  
Polissacarídeo de *Streptococcus pneumoniae* **tipo 18C** conjugado com 8 mcg de toxoide tetânico  
Polissacarídeo de *Streptococcus pneumoniae* **tipo 19F** conjugado com 5 mcg de toxoide diftérico  
Polissacarídeo de *Streptococcus pneumoniae* **tipo 23F** conjugado com 0,6 mcg de proteína D de *Haemophilus influenzae*  
Excipientes.....q.s.p.....0,5 mL

**Excipientes apresentação 1 dose: cloreto de sódio, fosfato de alumínio e água para injeção.**

**Excipientes apresentação 4 doses: cloreto de sódio, 2-fenoxietanol, fosfato de alumínio e água para injetáveis.**

### **II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

#### **1. INDICAÇÕES**

Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) é indicada para a imunização ativa de bebês e crianças de 6 semanas a 5 anos de idade contra doença pneumocócica invasiva, pneumonia e otite média aguda causadas por *Streptococcus pneumoniae* de sorotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F e para o sorotipo 19A (proteção cruzada). Veja as seções Resultados de Eficácia, Características Farmacológicas e Advertências e Precauções para informações de proteção contra sorotipos específicos de pneumococos.

O uso da Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) deve ser determinado com base nas recomendações oficiais, considerando-se o impacto da doença invasiva nas diferentes faixas etárias bem como a variabilidade epidemiológica dos sorotipos nas diversas áreas geográficas.

#### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

##### **1. Eficácia e efetividade em ensaios clínicos**



Em um estudo clínico controlado de fases III/IV, duplo-cego, randomizado por grupos, conduzido na Finlândia Finnish Invasive Pneumococcal trial (FinIP), as crianças foram randomizadas em 4 grupos, de acordo com os dois esquemas de vacinação em bebês [esquema primário de 2 doses (3, e 5 meses de idade) ou 3 doses (3, 4, e 5 meses de idade), seguindo de uma dose de reforço aos 11 meses de idade] com vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) (2/3 da coorte) ou com a vacina a hepatite B ou hepatite A, como controle (1/3 da coorte). Nas coortes de catch-up, as crianças entre 7-11 meses de idade na primeira dose, receberam 2 doses da vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) ou controle (vacina hepatite B) seguidas de um reforço, e crianças entre 12-18 meses de idade na primeira dose recebida, receberam 2 doses de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) ou controle (vacina hepatite A). O acompanhamento médio, da primeira vacinação, foi de 24 a 28 meses para a doença invasiva, pneumonia com diagnóstico hospitalar e prescrições de antimicrobianos para pacientes ambulatoriais. Em um estudo agrupado, os bebês foram acompanhados até aproximadamente 21 meses de idade, para avaliar o impacto de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) no portador nasofaríngeo.

Em um ensaio clínico de fase III de grande escala, randomizado e duplo-cego (Estudo clínico em Otite Média e Pneumonia - COMPAS), bebês saudáveis com idade entre 6 a 16 semanas receberam Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) ou a vacina contra a hepatite B, como controle, aos 2, 4 e 6 meses de idade, seguida, respectivamente, por Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) ou pela vacina contra a hepatite A, como controle, dos 15 aos 18 meses de idade.

### 1.1 DPI

Efetividade/eficácia no coorte de bebês abaixo de 7 meses de vida na ocasião do recrutamento

A ~~efetividade~~ ou eficácia da vacina (EV) foi demonstrada na prevenção de DPI confirmada por cultura causada pelos sorotipos pneumocócicos da vacina, quando Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) foi administrada a bebês pelos esquemas 2+1 ou 3+1 no estudo FinIP ou pelo esquema 3+1 no estudo COMPAS (ver Tabela 1).

**Tabela 1: Número de casos de DPI causados pelos sorotipos da vacina e efetividade ~~eficiência~~ (FinIP) ou eficácia (COMPAS) da vacina em bebês abaixo de 7 meses de vida na ocasião do recrutamento que receberam pelo menos uma dose da vacina (coorte vacinado total de bebês)**

| Tipo de DPI  | FinIP   |   |                         |                  |                    | COMPAS  |                   |                  |
|--|---|---|-------------------------|------------------|--------------------|---|-------------------|------------------|
|  | Nº de casos de DPI  |   |                         | EV (IC 95%)      |                    | Nº de casos de DPI  |                   | EV (IC 95%)      |
|  | Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) Esquema 3+1 (N=10.273) | Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) Esquema 2+1 (N=10.054) | Controle (2) (N=10.200) | Esquema 3+1      | Esquema 2+1        | Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) Esquema 3+1 N=11.798 | Controle N=11.799 | Esquema 3+1      |
| DPI causada pelos sorotipos da vacina <sup>(1)</sup> | 0   | 1   | 12                      | 100% (82,8; 100) | 91,8% (58,3; 99,6) | 0   | 18                | 100% (77,3; 100) |
| DPI sorotipo 6B                                      | 0   | 0   | 5                       | 100% (54,9; 100) | 100% (54,5; 100)   | 0   | 2                 | -                |
| DPI sorotipo 14                                      | 0   | 0   | 4                       | 100% (39,6; 100) | 100% (43,3; 100)   | 0   | 9                 | 100% (49,5; 100) |

DPI Doença pneumocócica invasiva

EV efetividade ~~eficiência~~ da vacina

N Número de participantes por grupo.

IC Intervalo de confiança

(1) Exceto pelos sorotipos 6B e 14, os casos de DPI causados pelos sorotipos da vacina e confirmados por cultura incluíram 7F (1 caso nos agrupamentos de 2+1 de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada), 18C, 19F e 23F (1 caso em cada um dos agrupamentos de controle). No COMPAS, os sorotipos 5 (2 casos), 18C (4 casos) e 23F (1 caso) foram detectados no grupo controle, além dos sorotipos 6B e 14.

(2) Os dois grupos de agrupamentos de controle de bebês foram combinados

(3) Valor p < 0,0001.

(4) Valor p= 0,0009.

No estudo FinIP, a EV observada contra DPI confirmada por cultura causada por qualquer sorotipo para o esquema 3+1, foi de 100% (IC 95%: 85,6-100,0%, 0 vs. 14 casos) Para o esquema 2+1 foi de 85,8% (IC 95%: 49,1-97,8%; 2 vs. 14 casos) e a EV independentemente do esquema de vacinação primária foi de 93,0% (IC 95%: 74,9-98,9%; 2 vs. 14 casos) ~~independentemente do esquema de vacinação primária~~. No estudo COMPAS, o resultado foi de 66,7% (95% IC, 21,8% - 85,9%, 7 vs. 21 casos).

#### Efetividade após a imunização de recuperação (catch-up)

Entre as 15.447 crianças nos coortes vacinados em esquema de catch-up, não houve nenhum caso de DPI confirmado por cultura nos grupos de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada), enquanto 7 casos de DPI foram observados nos grupos de controle (sorotipos 7F e 14 no coorte de 7-11 meses e sorotipos 3, 4, 6B, 15C e 19F no coorte de 12-18 meses).

De modo geral, a incidência de DPI foi de 35/100.000 pessoas-ano nos coortes expostos a vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) e de 64/100.000 pessoas-ano naqueles expostos à vacina pneumocócica 7-valente (conjugada), representando uma diferença estatisticamente significativa ( $p=0,03$ ). Nenhuma correlação direta de causa e efeito pode ser deduzida pelos estudos observacionais desse tipo.

No Brasil, a efetividade da vacina pneumocócica 10-valente conjugada foi avaliada em um estudo caso-controle no qual foram analisados 316 casos e 1219 controles pareados por idade e local de residência. Os casos foram recrutados em 10 estados do Brasil selecionados para a vigilância de DPI definida pelo isolamento de pneumococo de fluido normalmente estéril (p.ex. sangue, LCR, líquido pleural). Os controles foram selecionados através do Registro Nacional de Nascidos Vivos. O estudo incluiu crianças a partir de 2 meses de idade que seriam elegíveis para receber a vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) que foi administrada em esquema 3+1 (2, 4, 6 e 12 meses de idade) e uma dose de catch-up (12 a 24 meses de idade) no ano de introdução da vacina em 2010. Os resultados de efetividade contra DPI causada por sorotipos vacinais estão apresentados na tabela abaixo:

**Tabela 2: Efetividade da vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) (PCV10) contra diferentes desfechos de doença pneumocócica invasiva (DPI) nos casos (n=316) e controles (n=1219) na análise de efetividade.**

|  | Exposição*<br>(número de doses)                | N de casos/controles<br>que contribuíram<br>para a análise† | Efetividade bruta<br>(IC 95%) | Efetividade ajustada<br>(IC 95%)‡ |
|--|--|---|-------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Efetividade Global</b>                            |  |   |                               |                                   |
| DPI por tipos vacinais§                              | Número de doses de PCV10 adequado para a idade | 61/147  | 86,5% (73,2 a 93,2)           | 83,8% (65,9 a 92,3)               |
| Efetividade Global segundo número de doses††         |  |   |                               |                                   |
| DPI por tipos vacinais                               | Pelo menos uma dose                            | 78/147  | 83,7% (70,1 a 91,2)           | 81,9% (64,4 a 90,8)               |
| DPI por tipos vacinais                               | Duas doses                                     | 15/124  | 90,5% (72,4 a 96,7)           | 89,9% (64,1 a 96,6)               |
| DPI por tipos vacinais                               | Pelo menos duas doses                          | 17/124  | 96,6% (88,6 a 99,0)           | 95,9% (84,0 a 98,9)               |
| DPI por tipos vacinais                               | Três doses                                     | 4/108   | 97,5% (87,2 a 99,5)           | 96,4% (80,2 a 99,3)               |
| DPI por tipos vacinais                               | Pelo menos três doses                          | 5/108   | 96,7% (86,1 a 99,2)           | 95,4% (78,1 a 99,0)               |
| DPI por tipos vacinais                               | Quatro doses                                   | 1/80  | 73,5% (-20,4 a 94,2)          | 67,7% (-58,0 a 93,4)              |
| <b>Efetividade Global segundo a síndrome clínica</b> |  |   |                               |                                   |
| Pneumonia ou bacteremia (sorotipos vacinais)         | Número de doses de PCV10 adequado para a idade | 26/75   | 88,2% (67,1 a 95,7)           | 81,3% (46,9 a 93,4)               |
| Meningite (sorotipos vacinais)                       | Número de doses de PCV10 adequado para a idade | 35/72   | 85,1% (61,6 a 94,2)           | 87,7% (61,4 a 96,1)               |

PCV10: vacina pneumocócica 10-valente (conjugada); DPI: doença pneumocócica invasiva; \*A referência utilizada para calcular o "odds ratio" para todas as exposições foi número de doses igual a zero. †Somente os segmentos onde casos e controles tinham status de vacinação discordantes contribuíram para os modelos de regressão logística condicional; o denominador é o número total do segmento do caso-controle no subgrupo e o numerador é o número no segmento com discordância (p.ex: caso vacinado e pelo menos um controle não vacinado, ou caso não vacinado e pelo menos um controle vacinado). ‡Ajustado para a administração de pelo menos uma dose de vacina tetravalente (difteria-tétano-

pertussis- Haemophilus influenzae tipo B) e qualquer doença crônica. §Inclui os sorotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, e 23F. †† A análise de efetividade por numero de doses não distingue entre tipos diferentes de doses (p.ex: doses primárias, reforço ou catch-up).

## 1.2 pneumonia

A eficácia de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) contra a pneumonia adquirida na comunidade (PAC) provavelmente bacteriana foi demonstrada no coorte "de acordo com o protocolo" (ATP) (imunizado pelo menos com a série primária de três doses) (valor P d 0,002) como objetivo primário do estudo COMPAS durante o acompanhamento de 38 meses do início do estudo.

A PAC provavelmente bacteriana é definida como casos de PAC confirmados por radiologia com consolidação alveolar / efusão pleural em raios X de tórax, ou com infiltrados não alveolares, porém com proteína C reativa (CRP)  $\geq 40\text{mg/L}$

A eficácia da vacina contra PAC provavelmente bacteriana observada nesse estudo é apresentada abaixo (Tabela 3).

**Tabela 3: Números e porcentagens de indivíduos com PAC provavelmente bacteriana(\*), após 3 doses de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) ou uma vacina de controle, e eficácia da vacina (coorte ATP para eficácia)**

| Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)<br>N=10.295 |         | Vacina de controle<br>N=10.201 |         | Eficácia da vacina           |
|--|---------|--------------------------------|---------|------------------------------|
| n  | % (n/N) | n                              | % (n/N) |                              |
| 240  | 2.3%    | 304                            | 3.0%    | 22.0%<br>(IC 95%: 7,7; 34,2) |

N Número de participantes por grupo.

n Número de participantes relatando um primeiro episódio de PAC provavelmente bacteriana a qualquer tempo a partir de 2 semanas após a administração da terceira dose.

% Porcentagem de participantes relatando um primeiro episódio de PAC provavelmente bacteriana a qualquer tempo a partir de 2 semanas após a administração da terceira dose.

IC Intervalo de confiança

\* Análise final do objetivo primário - período de observação de 38 meses.

Em uma análise intermediária (durante um período de observação de 38 meses do início do estudo), a eficácia da vacina contra a PAC com consolidação alveolar ou efusão pleural foi de 25,7% (IC 95%: 8,4; 39,6), e contra a PAC clinicamente suspeita encaminhada para raios X foi de 6,7% (IC 95%: 0,7; 12,3).

Durante um longo período de observação de 48 meses do início do estudo, a eficácia da vacina contra PAC provavelmente bacteriana foi de 18,2% (IC 95%: 4,1, 30,3), contra PAC com consolidação alveolar ou efusão pleural foi de 22,4% (IC 95%: 5,7, 36,1) e contra suspeita clínica de PAC encaminhada para avaliação radiológica foi de 7,3% (IC 95%: 1,6, 12,6).

No estudo FinIP, a efetividade e eficácia vacinal da vacina na redução de dos casos diagnosticados de pneumonia hospitalar (identificados com base no CID-10, utilizando códigos para pneumonia) foi de 26,7% (IC 95%: 4,9; 43,5) no esquema infantil 3 + 1 e 29,3% (IC 95%: 7,5; 46,3) no esquema infantil 2 + 1. Para vacinação catch-up, a efetividade vacinal da vacina foi de 33,2% (IC 95%: 3,0; 53,4) no coorte de 7 - 11 meses e 22,4% (IC 95%: -8,7; 44,8) no coorte de 12 - 18 meses.

## 1.3 Otite média aguda (OMA)

Eficácia contra OMA em estudos clínicos

Dois estudos de eficácia, COMPAS e POET (Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial), foram conduzidos com vacinas pneumocócicas conjugadas contendo a proteína D: Vacina pneumocócica 10-valente conjugada e uma vacina 11-valente investigacional (que, adicionalmente, continha o sorotipo 3), respectivamente.

No COMPAS, 7.214 indivíduos [Coorte Total Vacinada (TVC)] foram incluídos na análise de eficácia de OMA, dos quais 5.989 indivíduos estavam na coorte ATP (Tabela 4).

**Tabela 4: Eficácia da vacina contra OMA (1) no COMPAS:**

| Tipo ou causa de OMA   | Eficácia da vacina<br>(IC 95%)       |
|--|--------------------------------------|
|  | ATP <sup>(2)</sup>                   |
| OMA clínica independentemente da etiologia                           | 16,1%<br>(-1,1; 30,4) <sup>(3)</sup> |
| Qualquer sorotipo de pneumococos                                     | 56,1%<br>(13,4; 77,8)                |
| 10 sorotipos contidos na vacina pneumocócica                         | 67,1%<br>(17,0; 86,9)                |
| Sorotipos de pneumococos relacionados com a vacina                   | 25,7%<br>(-232,2; 83,4)              |
| Sorotipos de pneumococos não vacinais/ não relacionados com a vacina | 25,7%<br>(-231,9; 83,4)              |
| Hi (incluindo NTHi)  | 15,0%<br>(-83,8; 60,7)               |
| Somente NTHi   | 15,0%<br>(-83,8; 60,7)               |

IC Intervalo de Confiança

(1) Primeiro episódio

(2) Período de acompanhamento por um máximo de 40 meses a partir de 2 semanas após a terceira dose primária

(3) Não é estatisticamente significativa segundo critérios pré-definidos (p unicaudal = 0,032).

No entanto, na coorte TVC, a eficácia da vacina contra episódios clínicos de OMA foi de 19% (IC 95%: 4,4; 31,4).

Em outro ensaio clínico de eficácia, duplo-cego e randomizado POET, realizado na República Tcheca e na Eslováquia, 4.907 crianças (coorte ATP) receberam ou a vacina 11-valente investigacional (11Pn-PD), que continha os dez sorotipos de Vacina pneumocócica 10-valente conjugada juntamente com o sorotipo 3 – para o qual não foi demonstrada eficácia, ou uma vacina de controle (vacina hepatite A), de acordo com o esquema de vacinação de 3, 4, 5 e 12-15 meses (Tabela 5).

A eficácia da vacina 11Pn-PD contra a primeira ocorrência de um episódio de OMA por um sorotipo dessa vacina foi de 52,6% (IC de 95%: 35,0- 65,5). A eficácia específica por sorotipo contra o primeiro episódio de OMA foi demonstrada para os sorotipos 6B (86,5%; IC de 95%: 54,9-96,0), 14 (94,8%; IC de 95%: 61,0- 99,3), 19F (43,3%; IC de 95%: 6,3- 65,4) e 23F (70,8%; IC de 95%: 20,8-89,2). Para os outros sorotipos da vacina, o número de casos de OMA foi muito limitado para permitir que se tirasse qualquer conclusão sobre a eficácia. A eficácia contra qualquer episódio de OMA por qualquer sorotipo pneumocócico foi de 51,5% (36,8-62,9). Tanto no estudo COMPAS (com base nos poucos casos relatados) quanto no estudo POET, não se observou aumento na incidência de OMA devido a não vacinação/vacinas não relacionadas à sorotipos, caso esse em que a vacina 11 Pn-PD apresentou eficácia de 8,5% (-64,2: 49,0) no POET, ou devido a outros patógenos bacterianos ou sorotipos não incluídos na vacina. A eficácia estimada desse medicamento contra qualquer episódio clínico de otite média, independentemente da etiologia, foi de 33,6% (IC de 95%: 20,8- 44,3) no POET.

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

#### **Impacto nas prescrições de antimicrobianos**

Na FinIP, o coorte infantil do total de vacinados, a vacinação com Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) reduziu as prescrições ambulatoriais para a amoxicilina, o antibiótico mais prescrito para OMA, por 7,9% (IC 95%: 2,0: 13,4) no esquema 3 + 1 e 7,5% (IC 95%: 0,9; 13,6), no esquema 2 + 1. Nos grupos de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada), houve uma tendência para redução na prescrição de antimicrobianos ambulatoriais e na prescrição dos antimicrobianos geralmente recomendados para otite média e infecções respiratórias.

#### **1.4 Impacto sobre o portador nasofaríngeo**

O efeito de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) sobre o estado do portador nasofaríngeo foi avaliado em dois estudos randomizados, duplo-cegos, utilizando um controle inativo: no estudo agrupado FinIP na Finlândia (5.092 indivíduos) e no COMPAS (1.921 indivíduos). Em ambos os estudos, Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) reduziu significativamente o portador do tipo vacinal (combinado e individualmente, 6B, 19F e 23F), com uma tendência de aumento após a vacinação de reforço no portador nasofaríngeo do tipo não vacinal/não relacionado à vacina, resultando em uma redução consistente do estado de portador geral para pneumococos. No estudo agrupado, também foi observada uma redução significativa para o sorotipo 14 da vacina e para o sorotipo 19A, como proteção cruzada.

Em um estudo clínico avaliando portador nasofaríngeo em bebês soropositivos (N = 83) e bebês soronegativos nascidos de mãe soropositivo (N = 101), a exposição ao HIV ou infecção não parece alterar o efeito de Vacina pneumocócica 10-valente conjugada em relação ao estado de portador de pneumococo quando comparado com o efeito em bebês soronegativos nascidos de mãe soronegativo (N = 100).

## 2 Eficácia na vigilância pós-comercialização

No Brasil, Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) foi introduzida no Programa Nacional de Imunização (PNI) em março de 2010, usando o esquema 3+1 em crianças (2, 4, 6 meses de idade e uma dose de reforço aos 12 meses), com uma campanha de catch-up em crianças até 2 anos de idade. Com base em quase 3 anos de vigilância seguidos da introdução de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada), um estudo de caso-controle pareado relatou uma diminuição significativa na cultura ou PCR confirmou DPI devido a qualquer sorotipo da vacina, e DPI devido aos sorotipos individuais 6B, 14 e 19A.

**Tabela 5: Resumo da eficácia de Vacina pneumocócica 10- valente (conjugada) para DPI no Brasil**

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

<sup>(1)</sup> Cultura ou PCR confirmou DPI

<sup>(2)</sup> A eficácia ajustada representa a porcentagem de redução de DPI no grupo vacinado com Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) em comparação ao grupo não vacinado, controlando para fatores de confusão.

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

<sup>(4)</sup> Sorotipos individuais para os quais foram alcançadas estatísticas significantes.

Na Finlândia, Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) foi introduzido no PNI em setembro de 2010, com o esquema 2+1 em crianças (3, 5 meses de idade e uma dose de reforço aos 12 meses) sem campanha de catch-up. Antes e depois a comparação PNI sugere uma redução significativa na incidência de qualquer cultura que confirmou DPI, qualquer sorotipos da vacina DPI e DPI devido ao sorotipo 19A.

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

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

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

<sup>(2)</sup> A redução da taxa relativa indica quanto a incidência de DPI foi reduzida no coorte de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada), versus coortes não vacinados.

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

No Quebec, Canadá, Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) foi introduzido no programa de imunização infantil (2 doses primárias em bebês com menos de 6 meses de idade e uma dose de reforço aos 12 meses) após 4,5 anos de uso da vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) (VPC). Com base em dados de vigilância 1,5 anos de vigilância, seguido após a introdução de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada), com cobertura vacinal acima de 90% para a faixa etária elegível à vacinação foi observada uma diminuição na incidência de DOI por sorotipos vacinais (em grande parte devido à redução do sorotipo 7F) aumento concomitante na incidência de DPI por sorotipos não vacinais levando a uma diminuição global na incidência de DPI na faixa etária alvo em comparação à incidência do período anterior

## 3 Dados adicionais de imunogenicidade

### 3.1 Não-inferioridade imunológica à vacina pneumocócica 7-valente (conjugada)

Conforme recomendado pela OMS, a avaliação da eficácia potencial contra a DPI pré-licenciamento se baseia na comparação quanto às respostas imunes aos sete sorotipos comuns entre Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) e a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada), cuja eficácia protetora foi anteriormente avaliada. Mediram-se também as respostas imunológicas aos três sorotipos adicionais de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada).

Num ensaio clínico de comparação direta com a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada), demonstrou-se a não inferioridade da resposta imunológica à Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) medida por ELISA para todos os sorotipos, exceto o 6B e o 23F (limite superior do IC de 96,5% relativo à diferença entre os grupos >10%) (Tabela 1). Em relação aos sorotipos 6B e 23F, respectivamente 65,9% e 81,4% dos bebês vacinados aos 2, 3 e 4 meses atingiram o limite de anticorpos (i.e 0,20µg/ml) um mês após a terceira dose da Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada), versus 79,0% e 94,1%, respectivamente, após três doses da vacina pneumocócica 7-valente (conjugada). Não está clara a relevância clínica dessas diferenças visto que foi observado em um estudo clínico duplo cego randomizado que Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) é efetiva contra DPI causada pelo sorotipo 6B (Tabela 1).

As porcentagens de indivíduos vacinados que atingiram o limite para os três sorotipos adicionais (1, 5 e 7F) de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) foram respectivamente de 97,3%, 99,0% e 99,5%, e estes índices foram pelo menos tão bons como a resposta agregada da vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) contra os sete sorotipos comuns (95,8%).

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

| Anticorpos | Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) |      | vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) |      | Diferença em % $\geq 0,20\text{mcg/ml}$ vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) menos Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) |             |       |
|------------|--|------|---|------|--|-------------|-------|
|            | N  | %    | N   | %    | %  | IC de 96,5% |       |
| Anti-4     | 1.106                                      | 97,1 | 373                                       | 100  | 2,89   | 1,71        | 4,16  |
| Anti-6B    | 1.100                                      | 65,9 | 372                                       | 79,0 | 13,12  | 7,53        | 18,28 |
| Anti-9V    | 1.103                                      | 98,1 | 374                                       | 99,5 | 1,37   | -0,28       | 2,56  |
| Anti-14    | 1.100                                      | 99,5 | 374                                       | 99,5 | -0,08  | -1,66       | 0,71  |
| Anti-18C   | 1.102                                      | 96,0 | 374                                       | 98,9 | 2,92   | 0,88        | 4,57  |
| Anti-19F   | 1.104                                      | 95,4 | 375                                       | 99,2 | 3,83   | 1,87        | 5,50  |
| Anti-23F   | 1.102                                      | 81,4 | 374                                       | 94,1 | 12,72  | 8,89        | 16,13 |

As concentrações médias geométricas (GMCs) de anticorpos após a vacinação primária conferidas por Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) contra os sete sorotipos comuns foram inferiores às propiciadas pela vacina pneumocócica 7-valente (conjugada). As GMCs antes da dose de reforço (de 8 a 12 meses após a última dose da vacinação primária) foram no geral idênticas para ambas. Após a dose de reforço, as GMCs conferidas por Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) foram inferiores para a maioria dos sorotipos comuns em comparação com a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada).

No mesmo ensaio clínico, Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) demonstrou gerar anticorpos funcionais contra todos os seus sorotipos. Em relação a cada um dos sete sorotipos comuns, 87,7% a 100% dos indivíduos que receberam Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) e de 92,1% a 100% dos que utilizaram a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) atingiram títulos de atividade opsonofagocítica (OPA)  $\geq 8$  um mês após a terceira dose. A diferença entre ambas as vacinas em porcentagem de indivíduos com títulos OPA  $\geq 8$  foi  $<5\%$  para todos os sorotipos comuns, incluindo o 6B e o 23F. Após a imunização primária e de reforço, os títulos médios geométricos (GMTs) de anticorpos OPA conferidos por Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) foram inferiores aos obtidos pela vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) para os sete sorotipos comuns, exceto para o sorotipo 19F.

Para os sorotipos 1, 5 e 7F, as porcentagens dos que atingiram títulos OPA  $\geq 8$  com Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) foram, respectivamente, de 65,7%, 90,9% e 99,6% após o esquema de vacinação primária e de 91,0%, 96,3% e 100% após a dose de reforço. A resposta OPA para os sorotipos 1 e 5 foi inferior em magnitude comparativamente à resposta para cada um dos outros sorotipos. As implicações desse achado quanto à eficácia protetora não são conhecidas. A resposta para o sorotipo 7F ocorreu no mesmo intervalo que a dos sete sorotipos comuns às duas vacinas.

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

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

Também foi demonstrado que Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) induz resposta imune aos sorotipos 6 A e 19 A (reação cruzada) com aumentos de GMCs (5,5 e 6,1 na concentração média, respectivamente) e GMT de OPA (6,7 e 6,1, na concentração média, respectivamente) observados um mês após a dose de reforço em comparação à concentração pré-reforço.

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



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

#### Esquema primário de três doses

Em ensaios clínicos, avaliou-se a imunogenicidade de vacina pneumocócica 10 valente (conjugada) após a série de vacinação primária de três doses (N=3.089), de acordo com diferentes esquemas vacinais (incluindo 6-10-14 semanas, 2-3-4, 3-4-5 meses ou 2-4-6 meses de idade) e após a quarta dose (de reforço) dada pelo menos 6 meses após a última dose primária e a partir de 9 meses de idade em diante. A quarta dose (de reforço) foi administrada a 1.976 indivíduos em seis ensaios clínicos. No geral observaram-se respostas semelhantes com os diferentes esquemas, embora se tenham verificado respostas imunes um pouco superiores para o de 2-4-6 meses.

#### Esquema primário de duas doses

Nos ensaios clínicos, a imunogenicidade de vacina pneumocócica 10 valente (conjugada) foi avaliada após a série de vacinação primária de 2 doses de acordo com diferentes esquemas (incluindo 6-14 semanas, 2-4 meses ou 3-5 meses de idade) seguida de uma terceira dose (reforço) administrada pelo menos 6 meses após a última dose do esquema primário e a partir de 9 meses de idade.

No estudo clínico que avaliou a imunogenicidade de vacina pneumocócica 10 valente (conjugada) em indivíduos primovacinados com 2 doses ou 3 doses

em quatro países europeus, não houve diferença significativa entre os dois grupos nas porcentagens de indivíduos com concentração de anticorpos  $\geq 0.20 \mu\text{g/ml}$  (ELISA). Observou-se uma porcentagem inferior de indivíduos com títulos OPA  $\geq 8$  para os sorotipos 6B, 18C e 23F, bem como o sorotipo 19<sup>a</sup>A (proteção cruzada) nos indivíduos primovacinados com 2 doses. Em ambos os esquemas, a resposta às doses de reforço (booster) foi indicativa da imunização prévia para todos os sorotipos vacinais e para o sorotipo 19A. Após a dose de reforço (aos 11 meses de idade para ambos os esquemas), foram observadas porcentagens inferiores de indivíduos com títulos OPA  $\geq 8$  no esquema 2+1 para os sorotipos 5 e 19AAA. Embora a relevância clínica dessas observações permaneça desconhecida; A persistência da resposta imunológica foi avaliada no seguimento deste estudo (consulte o subitem 'Memória imunológica').

Um esquema primário de 3 doses mostrou maior resposta de anticorpos contra a proteína D em comparação com um esquema primário de 2 doses. No entanto, a relevância clínica desta observação permanece desconhecida.

As consequências clínicas das respostas imunes pós-primárias e pós-reforço mais baixas observadas após o esquema primário de 2 doses não são conhecidas.

Um estudo conduzido na África do Sul, avaliou a imunogenicidade de vacina pneumocócica 10 valente (conjugada) administrada como uma dose de reforço aos 9 a 10 meses de idade após a dose primária de 3 doses (às 6, 10 e 14 semanas de idade) ou 2 doses (às 6 e 14 semanas de idade). A dose de reforço induziu aumentos significativos da resposta imune (GMCs e OPA) para todos os sorotipos vacinais e para o sorotipo 19AA (proteção cruzada), indicando imunização com ambos esquemas primários com de 2 ou 3 doses

#### **Memória imunológica**

Um único desafio com o polissacarídeo aos 12 meses de idade induziu uma resposta imune anamnética contra os sorotipos vacinais e uma reação cruzada contra o sorotipo 19A, o que é considerado indicativo de indução de memória imunológica em decorrência da série primária de vacinação com Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada).

No acompanhamento do estudo que avaliava os esquemas de vacinação primária de 2 doses e 3 doses, a persistência de anticorpos em 36- 46 meses de idade foi demonstrada em indivíduos vacinados com 2 doses. Após um desafio de dose única de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) administrada durante o quarto ano de vida, o aumento no número de anticorpo por ELISA GMC e GMT por OPA, pré para pós-vacinação, em 2 doses e 3 doses em indivíduos vacinados foi semelhante e indicativo de uma resposta imunológica anamnética para todos os sorotipos da vacina e a sorotipos de 6A e 19A (proteção cruzada). Respostas imunológicas anamnéticas a proteína D também foram apresentadas com os dois esquemas.

### 3.3 Imunogenicidade em bebês e crianças não vacinadas $\geq 7$ meses de idade (catch-up)

As respostas imunológicas induzidas por Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) de crianças mais velhas não vacinadas previamente foram avaliadas em três estudos clínicos.

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

- Crianças com idade entre 7 e 11 meses receberam duas doses primárias seguidas de uma dose de reforço no segundo ano de vida. As respostas imunológicas depois da dose de reforço nesse grupo etário foram, em geral, semelhantes às observadas depois da dose de reforço em bebês com menos de 6 meses de idade sensibilizados com três doses.
- Em crianças com idade entre 12-23 meses, as respostas imunológicas geradas depois de 2 doses foram comparáveis às respostas geradas depois de 3 doses em bebês, com exceção dos sorotipos da vacina 18C e 19F, assim como o sorotipo 19A (proteção cruzada), para os quais as respostas foram maiores nas crianças de 12 a 23 meses.



- Em crianças de 2 a 5 anos de idade que receberam 1 dose, as GMCs de anticorpos por ELISA para 6 sorotipos da vacina, assim como para o sorotipo 19A (proteção cruzada), foram similares às atingidas depois de esquema de vacinação de três doses em bebês, embora se revelassem inferiores para 4 sorotipos da vacina (sorotipos 1, 5, 14 e 23F) e para a antiproteína D. Os GMTs por OPA foram semelhantes ou maiores depois da dose única do que após o curso primário de três doses em bebês, exceto para o sorotipo 5.

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

No terceiro estudo clínico, a administração de duas doses com intervalo de dois meses, com início entre 36 e 46 meses de idade, resultou em maiores GMCs de anticorpos e GMTs por OPA pelo método ELISA do que o verificado um mês depois da vacinação primária com três doses para cada sorotipo de vacina e o sorotipo 19A (proteção cruzada). Uma resposta imunológica similar pode ser observada para a proteína D.

### 3.4 Imunogenicidade em prematuros

A imunogenicidade de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) em bebês muito prematuros (nascidos após um período de gestação de 27-30 semanas) (N = 42), bebês prematuros (nascidos após um período de gestação de 31-36 semanas) (N = 82) e bebês nascidos à termo (nascidos após um período de gestação superior a 36 semanas) (N = 132) foi avaliada seguindo-se um esquema de três doses de vacinação primária, aos 2, 4 e 6 meses de idade. Realizou-se a avaliação da imunogenicidade em 44 bebês muito prematuros, 69 bebês prematuros e 127 bebês nascidos à termo após uma dose de reforço aos 15-18 meses de idade.

Independentemente da maturidade, um mês após a vacinação primária, para cada sorotipo da vacina, pelo menos 92,7% dos indivíduos atingiram concentrações de anticorpos ELISA  $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$  e pelo menos 81,7% atingiram títulos OPA  $\geq 8$ , com exceção do sorotipo 1 (pelo menos 58,8% atingiram títulos OPA  $\geq 8$ ). Observaram-se GMCs de anticorpos ELISA e GMTs de OPA semelhantes em todos os bebês, exceto pelo fato de que as GMCs de anticorpos foram mais baixas para os sorotipos 4, 5 e 9V e sorotipo 19A (proteção cruzada) nos bebês muito prematuros e para o sorotipo 9V em bebês prematuros e o GMT de OPA foi mais baixo para o sorotipo 5 nos bebês muito prematuros.

Aumentos de GMCs de anticorpos ELISA e GMTs de OPA foram observados para cada sorotipo de vacina e para o sorotipo 19A (proteção cruzada) um mês após a dose de reforço, o que indica memória imunológica. Os GMCs de anticorpos ELISA e os GMTs de OPA foram semelhantes entre todos os bebês, exceto pelo fato de que em bebês muito prematuros verificou-se GMT de OPA menor para o sorotipo 5. De modo geral, para cada sorotipo de vacina, pelo menos 97,6% dos indivíduos atingiram concentrações de anticorpos ELISA  $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$  e, pelo menos 91,9% atingiram títulos OPA  $\geq 8$ .

As respostas imunológicas à proteína D após a vacinação primária e a de reforço foram semelhantes entre os bebês muito prematuros, os bebês prematuros e bebês nascidos à termo.

### 3.5 Imunogenicidade em populações especiais

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

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

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

A dose de reforço de Vacina pneumocócica 10-valente conjugada em bebês HIV +/+ e HIV +/- induziu aumentos robustos de GMCs de anticorpos ELISA e GMTs de OPA entre cada sorotipo da vacina e o sorotipo 19A indicativo de imunização primária. Para a maioria dos sorotipos da vacina e o sorotipo 19A, comparações entre os grupos não sugeriram qualquer diferença na dose pós-reforço em GMCs de anticorpos ELISA e GMTs de OPA entre grupos HIV +/+ e HIV -/- ou grupos HIV +/- e HIV -/-.

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

### Crianças com doença falciforme

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

### Crianças com disfunção esplênica

A imunogenicidade e a segurança de Vacina pneumocócica 10-valente conjugada foram avaliadas em um número limitado de indivíduos com asplenia congênita ou adquirida, disfunção esplênica ou deficiência de complemento: 6 indivíduos entre 2 e 5 anos de idade e 40 indivíduos

entre 6 a 17 anos de idade (Vacina pneumocócica 10-valente conjugada é indicado até 5 anos de idade). Vacina pneumocócica 10-valente conjugada demonstrou ser imunogênico e não foram observadas novas preocupações de segurança neste estudo.

### 3.6 Imunogenicidade de Vacina pneumocócica 10-valente conjugada contendo conservante

Avaliou-se a imunogenicidade de Vacina pneumocócica 10-valente conjugada contendo conservante (2-fenoxietanol) em bebês saudáveis vacinados com 6, 10 e 18 semanas de idade e comparados com os que receberam Vacina pneumocócica 10-valente conjugada sem conservante. Foi demonstrada não inferioridade em termos de GMCs de anticorpos para cada um dos 10 sorotipos de vacina e para o sorotipo 19A. Além disso, as GMT de OPA estavam nas mesmas faixas para ambos os grupos.

#### Dados de segurança pré-clínicos

A formulação da vacina 11-valente, representativa de Vacina pneumocócica 10-valente conjugada, não apresenta riscos especiais para o ser humano, de acordo com o revelado por estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única e dose repetida.

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Propriedades farmacodinâmicas

#### Mecanismo de ação

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

#### Dados epidemiológicos

Os dez sorotipos incluídos nessa vacina representam os principais sorotipos causadores de doenças em todo o mundo e abrangem aproximadamente de 50% a 96% das DPLs ocorridas em crianças menores de 5 anos de idade.

A pneumonia de diferentes etiologias é uma das principais causas de morbidade e mortalidade na infância em âmbito global. Em estudos prospectivos, estimou-se que *Streptococcus pneumoniae* foi responsável por 30-50% dos casos de pneumonia bacterêmica.

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

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) não deve ser administrada a indivíduos com hipersensibilidade conhecida a qualquer um de seus componentes (ver o item Composição).

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

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

Como com outras vacinas, deve-se adiar a administração de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) a indivíduos que estejam com doença febril aguda grave. No entanto, a presença de infecção de menor gravidade, como resfriado, não constitui impedimento à vacinação.

Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) não deve, sob nenhuma circunstância, ser administrada por via intravascular ou intradérmica. Não há nenhum dado disponível sobre a administração subcutânea de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada).

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

Pode ocorrer síncope (desmaio) depois ou mesmo antes de qualquer vacinação como resposta psicogênica à agulha da injeção. É importante que o material para os procedimentos necessários esteja disponível de modo a evitar lesões causadas pelos desmaios.

Assim como outras vacinas aplicadas por via intramuscular, Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) deve ser usada com cautela em indivíduos com trombocitopenia ou qualquer outro distúrbio de coagulação, já que pode ocorrer sangramento após a aplicação intramuscular nesses pacientes.

Embora ocorra resposta de anticorpos ao toxoide diftérico, ao toxoide tetânico e à proteína D (presente em todas as cepas de *Haemophilus influenzae*, inclusive NTHi), o uso de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) não substitui a imunização de rotina com vacinas contra a difteria, o tétano ou o *Haemophilus influenzae* tipo b. Também se devem seguir as recomendações oficiais relativas às imunizações contra a difteria, o tétano e o *Haemophilus influenzae* tipo b.

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

Em ensaios clínicos, Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) conferiu resposta imune a todos os dez sorotipos nela incluídos, mas a magnitude de resposta variou entre eles. A resposta imune funcional aos sorotipos 1 e 5 foi inferior em magnitude à oferecida contra todos os outros sorotipos da vacina. Não se sabe se essa resposta imune funcional inferior contra os sorotipos 1 e 5 resultará em eficácia protetora inferior contra doença invasiva ou otite média causadas por esses sorotipos.

O esquema de doses de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) deve ser adequado à idade das crianças, na época que iniciam a série de vacinação.

A resposta imune após duas doses de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) em crianças de 12-23 meses de idade é comparável à obtida depois da administração de três doses a bebês.

Dados de segurança e imunogenicidade estão disponíveis para bebês infectados por HIV, crianças com doença falciforme e crianças com disfunção esplênica (ver item "Reações Adversas" e "Resultados de Eficácia"). Não estão disponíveis dados de segurança e imunogenicidade de Vacina pneumocócica 10-valente conjugada para indivíduos de outros grupos de imunocomprometidos específicos e a vacinação deve ser considerada de maneira individual.

Para crianças com risco elevado de doença pneumocócica (como aquelas com doença falciforme, asplenia, infecção por HIV, doenças crônicas ou aquelas que possuem outras condições imunocomprometedoras) a série de vacinação de Vacina pneumocócica 10-valente conjugada deve ser administrada apropriada de acordo com a idade (ver item "Posologia e Modo de Usar"). O uso da vacina pneumocócica conjugada não substitui o uso da vacina polissacarídica pneumocócica 23-valente, que devem ser administradas de acordo com as recomendações locais nessas crianças. O intervalo entre Vacina pneumocócica 10-valente conjugada e a vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente não deve ser inferior a oito semanas. Não existe informação disponível que indique se a administração da vacina pneumocócica polissacarídica a crianças após a imunização primária com Vacina pneumocócica 10-valente conjugada origina resposta diminuída a doses adicionais de pneumococos polissacarídicos ou de vacina pneumocócica conjugada.

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

Sobre a administração profilática de antipiréticos, ver a seção Interações medicamentosas.

### **Gravidez e lactação**

Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) não se destina ao uso em adultos. Assim, não há dados disponíveis sobre a utilização na gravidez ou durante a lactação em seres humanos.

### **Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco**

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

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Uso com outras vacinas**

Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) pode ser administrada com qualquer uma das seguintes vacinas monovalentes ou combinadas (incluindo DTPa-HBV-IPV/Hib e DTPw-HBV/Hib): vacina difteria-tétano-pertussis acelular (DTPa), vacina hepatite B (HBV), vacina inativada poliomielite (IPV), vacina *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacina difteria-tétano-pertussis de célula inteira (DTPw), vacina sarampo-caxumba-rubéola (SCR), vacina varicela, vacina conjugada meningocócica do sorogrupo C (conjugada com CRM<sub>197</sub> e toxoide tetânico [TT]), sorogrupos meningocócicos A, C, W-135 e Y da vacina meningocócica ACWY (conjugada ao TT), vacina oral poliomielite

(OPV) e vacina rotavírus. Vacinas injetáveis diferentes sempre devem ser administradas em locais de injeção diferentes.

Estudos clínicos demonstraram que as respostas imunes e os perfis de segurança das vacinas coadministradas não foram afetados, com exceção da resposta à vacina de poliovírus inativado tipo 2, sobre a qual se observaram resultados inconsistentes entre os estudos (soroproteção com variação de 78% a 100%). Além disso, quando os sorogrupos meningocócicos A, C, W-135 e Y da vacina meningocócica ACWY (conjugada ao TT) foram coadministrados com a dose de reforço de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) durante o segundo ano de vida em crianças vacinadas com três doses de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada), concentrações médias geométricas (GMT) baixas e GMT por OPA foram observados para um sorotipo pneumocócico (18C). Não houve impacto na coadministração com os outros nove sorotipos pneumocócicos. Observou-se aumento da resposta de anticorpos ao conjugado HibTT e aos antígenos diftérico e tetânico. A relevância clínica dessa observação continua desconhecida.

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

A utilização de medicamentos antipiréticos profiláticos é recomendada:

- a todas as crianças que receberem Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) simultaneamente com vacinas que contêm pertussis de célula inteira, devido à taxa superior de reações febris;
- a crianças com crises convulsivas ou com antecedentes de convulsões febris.

Deve-se iniciar o tratamento antipirético de acordo com as recomendações de tratamento locais.

#### **Uso com medicações imunossupressoras sistêmicas**

Assim como ocorre com outras vacinas, é possível que não haja resposta adequada em pacientes que utilizam imunossupressores.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

### **Cuidados de armazenamento**

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

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

O prazo de validade do produto é de 48 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem.

### **Frasco 4 doses**

O prazo de validade do produto é de 36 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem.

Após a primeira abertura do frasco com 4 doses, a vacina pode ser armazenada por no máximo 28 dias sob refrigeração (+2°C e +8°C).

Caso não seja utilizado dentro dos 28 dias, a vacina deve ser descartada.

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

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

### **Aspectos físicos / Características organolépticas**

Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) apresenta-se como suspensão branca turva. Após o armazenamento, pode-se observar um depósito branco fino com sobrenadante incolor transparente. Isso não é sinal de deterioração.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

### **Método de administração**

A vacina deve ser administrada através de injeção intramuscular. Os locais de preferência são a área ântero-lateral da coxa de bebês e o músculo deltoide do braço de crianças.

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

A vacina deve ser bem agitada antes de usar.

Qualquer produto não utilizado ou material residual devem ser descartados de acordo com as normas locais.

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

### **Incompatibilidades**

Não estão disponíveis estudos de compatibilidade, portanto Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) não deve ser misturada com outros medicamentos.

### **Posologia**

Deve-se levar em consideração as recomendações oficiais na imunização com Vacina pneumocócica 10-valente conjugada.

Bebês de 6 semanas até 6 meses de idade  
Série primária de três doses

A série de imunização recomendada para garantir proteção ideal consiste de quatro doses, cada uma de 0,5 mL. A série primária para o bebê consiste de três doses, e com intervalo de pelo menos um mês entre as doses. A primeira dose pode ser administrada logo às 6 semanas de idade. É recomendada uma dose de reforço (quarta dose) pelo menos seis meses após da última dose da primovacinação e que pode ser administrada a partir dos 9 meses de idade (preferencialmente entre os 12 e 15 meses de idade) (ver a seção Efeitos Farmacodinâmicos).

### **Série primária de duas doses**

Alternativamente, quando vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) é administrada como parte de um programa de imunização de rotina, pode ser recomendada uma série de três doses, cada uma de 0,5 mL. A primeira dose pode ser administrada logo às seis semanas de idade, com uma segunda dose administrada dois meses depois. É recomendada uma dose de reforço (terceira dose) pelo menos 6 meses após a última dose primária e que pode ser administrada a partir dos 9 meses de idade (preferencialmente entre os 12 e 15 meses de idade) (ver a seção Efeitos Farmacodinâmicos).

### **Prematuros nascidos após pelo menos 27 semanas de idade gestacional**

A série de imunização recomendada consiste em quatro doses, cada uma com 0,5 mL. A série de imunização primária consiste em três doses, administradas com intervalo de 2 meses entre as doses, a primeira delas aos 2 meses de idade. Recomenda-se uma dose de reforço no segundo ano de vida (ver o item Resultados de Eficácia).

### **Bebês e crianças mais velhos não vacinados anteriormente:**

**Bebês de 7-11 meses de idade:** o esquema de vacinação consiste em duas doses de 0,5 mL com intervalo de pelo menos um mês entre as doses. Recomenda-se uma dose de reforço no segundo ano de vida, com intervalo de pelo menos dois meses.

**Crianças de 12 meses a 5 anos de idade:** o esquema de vacinação consiste em duas doses de 0,5 mL com intervalo de pelo menos dois meses entre as doses.

### **População pediátrica**

A segurança e eficácia de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) em crianças saudáveis acima de 5 anos de idade não foram estabelecidas.

### **Populações especiais**

Em indivíduos que têm condições subjacentes que predisponham para doença pneumocócica invasiva (como infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), doença falciforme ou disfunção esplênica), Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) pode ser administrado de acordo com os esquemas acima mencionados (ver os itens "Advertências e Precauções" e "Resultados de Eficácia").

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

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### Dados de ensaios clínicos

A avaliação da segurança de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) foi baseada em estudos clínicos envolvendo a administração de aproximadamente 64.000 doses de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) a aproximadamente 22.500 bebês saudáveis e 137 prematuros como vacinação primária. Aproximadamente 19.500 bebês e 116 prematuros receberam uma dose de reforço de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) no segundo ano de vida. Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) também foi avaliada em aproximadamente 400 crianças de 2 a 5 anos de idade. Em todos os estudos, a vacina foi administrada simultaneamente com as vacinas infantis recomendadas.

Não se observou nenhum aumento na incidência ou na gravidade das reações adversas com doses subsequentes do ciclo de vacinação primária.

A reatogenicidade foi superior nas crianças que receberam concomitantemente vacinas que contêm pertussis de célula inteira. Num ensaio clínico, as crianças receberam Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) (n=603) ou a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) (n=203) junto com a que contém DTPw. Após o esquema de vacinação primária, relatou-se febre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  e  $39^{\circ}\text{C}$  respectivamente em 86,1% e 14,7% das que receberam Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) e em 82,9% e 11,6% das que receberam a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada).

Em ensaios clínicos comparativos, a incidência das reações adversas locais e gerais relatadas nas quatro semanas após cada dose de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) apresentou níveis semelhantes aos observados no mesmo período após a vacinação com a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada).

As reações adversas mais comuns observadas depois da vacinação primária foram vermelhidão no local da injeção e irritabilidade, que ocorreram aproximadamente após 41% e 55% de todas as doses, respectivamente. Depois da vacinação de reforço, as reações adversas mais comuns foram dor no local da injeção e irritabilidade verificadas em 51% e 53% dos vacinados, respectivamente. A maioria das reações relatadas foi de intensidade leve ou moderada e não teve longa duração.

As reações adversas relatadas (para todos os grupos etários) são listadas de acordo com a seguinte frequência:

De acordo com a frequência, essas reações podem ser:

As reações adversas relatadas (para todos os grupos etários) são listadas de acordo com a seguinte frequência:

Muito comuns  $>1/10$

Comuns  $>1/100$  e  $<1/10$

Incomuns  $>1/1.000$  e  $<1/100$

Raras  $>1/10.000$  e  $<1/1.000$

Muito raras  $<1/10.000$

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





|   |            |   |
|---|------------|---|
| Distúrbios gastrointestinais                            | Incomum    | Náusea (de 2 a 5 anos de idade)   |
| Distúrbios gerais e condições do local de administração | Comum      | Febre retal ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) (de 2 a 5 anos de idade)  |
|   | Incomum    | Reações no local de injeção como prurido, febre retal $> 40^{\circ}\text{C}$ ( $< 2$ anos de idade), febre retal $> 39^{\circ}\text{C}$ (de 2 a 5 anos de idade), inchaço difuso no membro que recebeu a injeção às vezes envolvendo a articulação adjacente. |
| <b>Dados pós-comercialização</b>                        |            |   |
| Distúrbios do sistema imune                             | Muito rara | Anafilaxia  |
| Distúrbios do sistema nervoso                           | Rara       | Episódios hipotônicos-hiporresponsivos  |

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

Após a vacinação catch-up em crianças entre 12 e 23 meses de idade, urticária foi reportada com maior frequência (incomum) comparada às taxas observadas em recém-nascidos durante a série primária e a vacinação de reforço.

#### Populações especiais

A segurança de Vacina pneumocócica 10-valente conjugada foi avaliada em 83 bebês soropositivos (HIV+/+), 101 bebês soronegativos nascidos de mãe soropositiva (HIV+/-) e 50 bebês com doença falciforme, recebendo vacinação primária. Destes, 76, 96 e 49 bebês, respectivamente, receberam uma dose de reforço. A segurança de Vacina pneumocócica 10-valente conjugada também foi avaliada em 50 bebês com doença falciforme vacinados entre 7-11 meses de idade, todos eles recebendo a vacinação de reforço, e em 50 bebês com doença falciforme vacinados entre 12-23 meses de idade. Os resultados sugerem reatogenicidade e perfil de segurança comparável entre Vacina pneumocócica 10-valente conjugada e esses grupos de alto risco e crianças saudáveis.

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

#### 10. SUPERDOSE

São insuficientes os dados disponíveis de superdosagem de Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada).

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



### III - DIZERES LEGAIS

MS: 1.1063.0130

Farm. Resp. Téc.: Maria da Luz F. Leal - CRF/RJ Nº 3726

Registrado por:

Fundação Oswaldo Cruz-Fiocruz  
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos  
Av. Brasil, 4365 - Manguinhos – Rio de Janeiro – RJ-Brasil  
CEP:21.040-900  
CNPJ: 33.781.055/0001-35  
SAC: 0800 021 0310  
Indústria Brasileira

Fabricado por:

GlaxoSmithKline Biologicals – Saint Amand Les Eaux – França.

Embalado por:

GlaxoSmithKline Biologicals – Saint Amand Les Eaux – França.  
Ou  
GlaxoSmithKline Biologicals S.A. – Wavre-Belgica

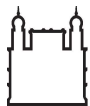
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos/ Fundação Oswaldo Cruz  
Rio de Janeiro – RJ- Brasil ( Embalagem secundária)

**PROIBIDA A VENDA NO COMÉRCIO**  
**USO RESTRITO A HOSPITAIS**  
**USO PROFISSIONAL**  
**DISPENSAÇÃO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

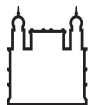
|  |            |
|--|------------|
| ESTA BULA FOI APROVADA PELA ANVISA EM: | 17/08/2022 |
|--|------------|



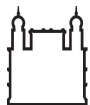
| Dados da submissão eletrônica |               |         | Dados da Notificação/petição que altera a bula |               |  |                   | Dados das alterações de Bula  |                  |  |
|-------------------------------|---------------|---------|--|---------------|--|-------------------|---|------------------|--|
| Data do expediente            | Nº Expediente | Assunto | Data do expediente                             | Nº Expediente | Assunto  | Data da aprovação | Itens de bula   | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas   |
| -                             | -             | -       | 20/04/2012                                     | 0328262127    | 1532 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de Posologia                                | 23/03/2015        | Posologia<br>Modo de Uso  | VP/VPS           | Suspensão injetável para administra intramuscular<br><br>Embalagens contendo: 10 e 12 frasco- ampola x 0,5mL |
| -                             | -             | -       | 06/03/2013                                     | 0168345134    | 1512 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12 | 06/03/2013        | 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?  | VP               | Suspensão injetável para administra intramuscular<br><br>Embalagens contendo: 10 e 12 frasco- ampola x 0,5mL |
| -                             | -             | -       | 31/05/2013                                     | 0432480133    | 1692 – PRODUTO BIOLÓGICO – Ampliação de Uso                                      | 31/03/2014        | Informações ao paciente: Para que este medicamento é indicado?<br><br>Como devo usar este medicamento?<br><br>Quais os males que este | VP               | Suspensão injetável para administra intramuscular<br><br>Embalagens contendo: 10 e 12 frasco- ampola x 0,5mL |



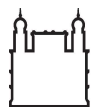
|            |                |   |            |            |  |            |                                |        |   |
|------------|----------------|---|------------|------------|--|------------|--------------------------------|--------|---|
|            |                |   |            |            |  |            | medicamento<br>pode me causar? |        |   |
| -          | -              | -   | 05/07/2013 | 0548036131 | 1922 – PRODUTO<br>BIOLÓGICO – Inclusão de<br>Nova Indicação Terapêutica                    | 09/03/2015 | Indicação                      | VP/VPS | Suspensão injetável para<br>administra intramuscular<br><br>Embalagens contendo: 10<br>e 12 frasco- ampola x<br>0,5mL |
| 27/06/2014 | 05054631<br>40 | 10456 - PRODUTO<br>BIOLÓGICO -<br>Notificação de<br>Alteração de Texto<br>de bula – RDC 60/12 | 27/06/2014 | 0505463140 | 10456 - PRODUTO<br>BIOLÓGICO - Notificação de<br>Alteração de Texto de bula<br>– RDC 60/12 | NA         | Indicação                      | VP/VPS | Suspensão injetável para<br>administra intramuscular<br><br>Embalagens contendo: 10<br>e 12 frasco- ampola x<br>0,5mL |
| 16/06/2015 | 05299961<br>59 | 10456 - PRODUTO<br>BIOLÓGICO -<br>Notificação de<br>Alteração de Texto<br>de bula – RDC 60/12 | 16/06/2015 | 0529996159 | 10456 - PRODUTO<br>BIOLÓGICO - Notificação de<br>Alteração de Texto de bula<br>– RDC 60/12 | NA         | Modo de Uso                    |        | Suspensão injetável para<br>administra intramuscular<br><br>Embalagens contendo: 10<br>e 12 frasco- ampola x<br>0,5mL |
| -          | -              | -   | 26/06/2015 | 0568429153 | 10456 - PRODUTO<br>BIOLÓGICO - Notificação de<br>Alteração de Texto de bula<br>– RDC 60/12 | NA         | III.Dizeres Legais             | VP/VPS | Suspensão injetável para<br>administra intramuscular<br>Embalagens contendo:<br>10 e 12 frasco- ampola<br>x 0,5mL     |



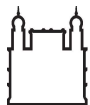
|            |    |   |            |            |   |            |  |             |  |
|------------|----|---|------------|------------|---|------------|--|-------------|--|
| 18/09/2015 | NA | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12 | 18/09/2015 | NA         | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12 | NA         | VPS:<br><br>Resultados de eficácia; Dizeres Legais<br><br>VP:<br><br>8. Quais os males que este medicamento pode me causar?                    | VP/VPS      | Suspensão injetável para administração intramuscular. Embalagens contendo: 10 e 12 frascos-ampola x 0,5 mL |
| 29/01/2016 | NA | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12 | 29/01/2016 | NA         | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12 | NA         | Não houve alteração do texto da versão paciente  | Somente VPS | Suspensão injetável para administração intramuscular. Embalagens contendo: 10 e 12 frascos-ampola x 0,5 mL |
| 16/01/2017 |    | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12 | 08/07/2013 | 0548036/13 | 1922-Produto biológico-inclusão de nova indicação terapêutica                     | 09/03/2015 | VPS:<br><br>Indicações; Características<br><br>Farmacológicas; Interações<br><br>Medicamentosas; Advertências e<br><br>Precauções; Cuidados de | VP/VPS      |  |



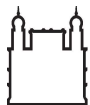
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  | <p>armazenamento do medicamento;</p> <p>Posologia e Modo de Usar;</p> <p>Reações Adversas.</p> <p>VP:</p> <p>Para que este medicamento é indicado?; Como este medicamento funciona?; Quando não devo usar este medicamento?; O que devo saber antes de usar este medicamento?;</p> <p>Como devo usar este medicamento?;</p> <p>Quais os males que esse medicamento pode me causar?</p> |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|



|                                  |                  |   |                |                  |   |            |   |        |  |
|----------------------------------|------------------|---|----------------|------------------|---|------------|---|--------|--|
| 13/02/2017<br>BUL_PRF_VPN_<br>12 | 0240013/<br>17-8 | 10456 - PRODUTO<br>BIOLÓGICO -<br>Notificação de<br>Alteração de Texto<br>de bula – RDC 60/12 |                |                  | Correção do nome da<br>vacina em partes constates<br>da bula                            | 13/02/2017 |   | VP/VPS | Suspensão injetável para<br>administração intramuscular.<br>Embalagens contendo:<br>10 e 12 frascos-ampola<br>x 0,5 mL |
| 06/07/2017<br>BUL_PRF_VPN_<br>13 | -----            | 10456 - PRODUTO<br>BIOLÓGICO -<br>Notificação de<br>Alteração de Texto<br>de bula – RDC 60/12 | 14/03/201<br>6 | 1354613/16-<br>9 | 1615- Produto biológico-<br>inclusão de nova indicação<br>terapêutica                   | 19/06/2017 | <b>VPS:</b><br>Indicações,<br>Resultados de<br>Eficácia;<br>Advertências e<br>Precauções e<br>Reações Adversas<br><b>VP:</b><br>1. Para que este<br>medicamento é<br>indicado?<br>2. Como este<br>medicamento<br>funciona?<br>4. O que devo saber<br>antes de usar<br>este medicamento? | VP/VPS | Suspensão injetável para<br>administração intramuscular.<br>Embalagens contendo:<br>10 e 12 frascos-ampola<br>x 0,5 mL |
| 07/12/2017<br>BUL_PRF_VPN_<br>14 | 22660961<br>78   | 10456 - PRODUTO<br>BIOLÓGICO -<br>Notificação de<br>Alteração de Texto<br>de bula – RDC 60/12 | 30/10/201<br>7 | 2172268/17-4     | 10408 -PRODUTO<br>BIOLÓGICO - AMPLIAÇÃO<br>DO PRAZO DE VALIDADE<br>DO PRODUTO TERMINADO | 04/12/2017 | <b>VPS:</b><br><br><b>7.CUIDADOS<br/>DE<br/>ARMAZEN<br/>AMENTO DO<br/>MEDICAME<br/>NTO</b><br><br><b>Cuidados de<br/>armazenament<br/>o</b><br>A vacina deve<br>ser conservada<br>sob<br>refrigeração, a<br>uma<br>temperatura<br>entre +2°C e<br>+8°C.                                 | VPS    | Suspensão injetável para<br>administração intramuscular.<br>Embalagens contendo:<br>10 e 12 frascos-ampola<br>x 0,5 mL |

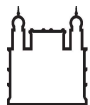


|                              |       |   |            |              |                       |                     |   |          |  |
|------------------------------|-------|---|------------|--------------|-----------------------|---------------------|---|----------|--|
|                              |       |   |            |              |                       |                     | <p>Não a congele.<br/>Conserve o produto na embalagem original, a fim de protegê-lo da luz.<br/>O prazo de validade do produto é de 48 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem.</p> <p><b>VP:</b><br/><b>Naõ houve alteração de</b><br/>versão, uma vez que a declaração do prazo de validade em meses não é exigido por legislação na bula do paciente</p> |          |  |
| 30/04/2020<br>BUL_PRF_VPN_15 | ----- | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12 | 26/10/2018 | 1037850/18-2 | 1692-Ampliação de uso | 13/04/2020 RE: 1046 | <p><b>Indicações</b><br/><b>Resultados de Eficácia</b><br/><b>Características Farmacológicas</b><br/><b>Advertências e Precauções</b><br/><b>Posologia e Modo de Usar</b><br/><b>Reações Adversas</b><br/><b>O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO</b><br/><b>?</b></p>   | VPS e VP | Suspensão injetável para administração intramuscular. Embalagens contendo: 10 e 12 frascos-ampola x 0,5 mL |

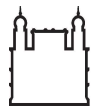


|   |       |   |            |  |  |   | <b>COMO DEVO<br/>USAR ESTE<br/>MEDICAMENTO<br/>?<br/>QUAIS OS<br/>MALES QUE<br/>ESTE<br/>MEDICAMENTO<br/>PODE ME<br/>CAUSAR?</b>   |          |  |
|---|-------|---|------------|--|--|---|--|----------|--|
| 06/11/2020<br><br>BUL_PRF_VPN_<br>16_1 / 4DOSES | ----- | 10456 - PRODUTO<br>BIOLÓGICO -<br>Notificação de<br>Alteração de Texto<br>de bula – RDC 60/12 | 08/09/2020 | 3059708/20-1<br><br>305957820-9<br><br>305950820-8 | 1519- Inclusão de Nova<br>apresentação comercial-<br>expediente: 3059708/20-1<br><br>10.379 Alteração maior de<br>excipiente do produto<br>terminado . expediente:<br>305957820-9<br><br>1513-Alteração dos<br>cuidados de conservação<br>expediente-305950820-8 | DOU de<br>03/11/2020<br><br>RE Nº 4.413, DE<br>29 DE OUTUBRO<br>DE 2020 | Apresentação<br>Advertências e<br>Precauções<br>Posologia e Modo<br>de Usar<br>Atualização do<br>numero de Sac e<br>adequação a RDC<br>406/2020-<br>VigiMed  | VPS e VP | Suspensão injetável para<br>administração intramuscular<br>Embalagens contendo:<br>10 e 12 frascos-ampola<br>ou 10 e 12 frascos-ampola<br>contendo 4 doses com 0,5ml<br>dose |
| 17/08/2022<br><br>BUL_PRF_VPN_<br>17_1 / 4DOSES |       | 10456 - PRODUTO<br>BIOLÓGICO -<br>Notificação de<br>Alteração de Texto<br>de bula – RDC 60/12 | 11/07/2022 | 0416815/21-1                                       | 76-Produto Biologico-<br>Alteração de posologia  | DOU de<br>11/07/2022 RE<br>2.246 de 7 de<br>julho de 2022               | Bula do<br>Profissional de<br>Saúde<br>• 2. RESULTADOS<br>DE EFICÁCIA<br>- Pequenos<br>ajustes no texto<br>para maior<br>clareza das<br>informações<br>apresentadas,<br>ajustes<br>já aprovados na<br>petição de | VPS e VP | Suspensão injetável para<br>administração intramuscular<br>Embalagens contendo:<br>10 e 12 frascos-ampola<br>ou 10 e 12 frascos-ampola<br>contendo 4 doses com 0,5ml<br>dose |





|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  | <p>Alteração de Posologia supracitada;<br/>- “Esquema primário de duas doses” – incluída a informação conforme o novo esquema posológico aprovado;<br/>• 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR<br/>- “Série primária de duas doses” - Inclusão de informação referente ao novo esquema posológico aprovado;<br/>• III. DIZERES LEGAIS<br/>Vai mudar?</p> <p>Bula do Paciente:<br/>• 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?<br/>- “Série primária de duas doses” - Inclusão de informação referente ao novo esquema posológico aprovado;</p> |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|



Ministério da Saúde  
FIOCRUZ  
Fundação Oswaldo Cruz



Instituto de Tecnologia  
em Imunobiológicos  
**Bio-Manguinhos**