

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Prevenar 13 suspensão injetável

Vacina pneumocócica polissacárida conjugada (13-valente, adsorvida)

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contém:

Polissacárido do serotipo 1 do pneumococos ¹	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 3 do pneumococos ¹	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 4 do pneumococos ¹	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 5 do pneumococos ¹	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 6A do pneumococos ¹	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 6B do pneumococos ¹	4,4 µg
Polissacárido do serotipo 7F do pneumococos ¹	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 9V do pneumococos ¹	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 14 do pneumococos ¹	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 18C do pneumococos ¹	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 19A do pneumococos ¹	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 19F do pneumococos ¹	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 23F do pneumococos ¹	2,2 µg

¹Conjugado com a proteína transportadora CRM₁₉₇, adsorvido em fosfato de alumínio.

1 dose (0,5 ml) contém aproximadamente 32 µg de proteína transportadora CRM₁₉₇ e 0,125 mg de alumínio.

Excipientes com efeito conhecido

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injetável.

A vacina é uma suspensão branca homogénea.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Imunização ativa para a prevenção de doença invasiva, pneumonia e otite média aguda causada por *Streptococcus pneumoniae*, em lactentes, crianças e adolescentes desde as 6 semanas até aos 17 anos de idade.

Imunização ativa para a prevenção de doença invasiva e pneumonia causada por *Streptococcus pneumoniae* em adultos de idade igual ou superior a 18 anos e em idosos.

Relativamente à informação sobre a proteção contra serotipos pneumocócicos específicos, ver secções 4.4 e 5.1.

A utilização de Prevenar 13 deve ser estabelecida com base em recomendações oficiais que tenham em consideração o risco de doença invasiva e pneumonia nos diferentes grupos etários, comorbilidades subjacentes, bem como a variabilidade epidemiológica dos serotipos em diferentes zonas geográficas.

4.2 Posologia e modo de administração

Os esquemas de imunização com Prevenar 13 devem basear-se em recomendações oficiais.

Posologia

Lactentes e crianças das 6 semanas aos 5 anos de idade

Recomenda-se que as crianças que efetuarem a primeira dose de Prevenar 13 completem o esquema de vacinação com Prevenar 13.

Lactentes com 6 semanas-6 meses de idade

Série de imunização primária de três doses

A série de imunização recomendada consiste em quatro doses de 0,5 ml cada. A série de imunização primária em lactentes consiste na administração de três doses, com início normalmente aos 2 meses de idade e com um intervalo de pelo menos 1 mês entre cada dose. A primeira dose pode ser administrada a partir das seis semanas de idade. Recomenda-se a administração da quarta dose (reforço) entre os 11 e os 15 meses de idade.

Série de imunização primária de duas doses

Em alternativa, quando Prevenar 13 é administrado como parte de um programa de imunização de rotina em lactentes, pode ser considerado um esquema de imunização de três doses de 0,5 ml cada. A primeira dose pode ser administrada a partir dos 2 meses de idade, seguida de uma segunda dose 2 meses mais tarde. Recomenda-se a administração da terceira dose (reforço) entre os 11 e os 15 meses de idade (ver secção 5.1).

Lactentes pré-termo (<37 semanas de gestação)

Nos lactentes pré-termo, a série de imunização recomendada consiste em quatro doses de 0,5 ml cada. A série de imunização primária em lactentes consiste na administração de três doses, com início aos 2 meses de idade e com um intervalo de pelo menos 1 mês entre cada dose. A primeira dose pode ser administrada a partir das seis semanas de idade. Recomenda-se a administração da quarta dose (reforço) entre os 11 e os 15 meses de idade (ver secções 4.4 e 5.1).

Lactentes e crianças não vacinados com ≥ 7 meses de idade

Lactentes com 7-11 meses de idade

Duas doses de 0,5 ml cada, com um intervalo de pelo menos 1 mês entre as doses. Recomenda-se uma terceira dose no segundo ano de vida.

Crianças com 12-23 meses de idade

Duas doses de 0,5 ml cada, com um intervalo de pelo menos 2 meses entre as doses (ver secção 5.1).

Crianças e adolescentes com 2-17 anos de idade

Uma dose única de 0,5 ml.

Esquemas de imunização com Prevenar 13 em lactentes e crianças vacinados anteriormente com Prevenar (7-valente) (serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F do *Streptococcus pneumoniae*)

Prevenar 13 contém os mesmos 7 serotipos incluídos em Prevenar e utiliza a mesma proteína transportadora CRM₁₉₇.

Os lactentes e crianças que iniciaram a imunização com Prevenar podem mudar para Prevenar 13 em qualquer ponto do esquema de vacinação.

Crianças Pequenas (12-59 meses) completamente imunizadas com Prevenar (7-valente)

Nas crianças pequenas consideradas completamente imunizadas com Prevenar (7-valente), deve ser administrada uma dose de 0,5 ml de Prevenar 13, para induzir uma resposta imunitária aos 6 serotipos adicionais. Esta dose de Prevenar 13 deve ser administrada, pelo menos, 8 semanas após a dose final de Prevenar (7-valente) (ver secção 5.1).

Crianças e adolescentes com 5-17 anos

Nas crianças entre os 5 e os 17 anos de idade pode ser administrada uma única dose de Prevenar 13, caso tenham sido anteriormente vacinadas com uma ou mais doses de Prevenar. Esta dose de Prevenar 13 deve ser administrada, pelo menos, 8 semanas após a dose final de Prevenar (7-valente) (ver secção 5.1).

Adultos com idade igual ou superior a 18 anos e idosos

Uma dose única.

A necessidade de revacinação com uma dose adicional de Prevenar 13 não foi estabelecida.

Independentemente de anteriormente ter sido vacinado com uma vacina pneumocócica, se a administração da vacina pneumocócica polissacárida 23-valente for considerada apropriada, Prevenar 13 deve ser administrado primeiro (ver secções 4.5 e 5.1).

Populações especiais

Os indivíduos com condições subjacentes que os predisponham a doença invasiva pneumocócica (tais como, doença de células falciformes ou infeção por VIH), incluindo indivíduos previamente vacinados com uma ou mais doses da vacina pneumocócica polissacárida 23 valente, podem receber pelo menos uma dose de Prevenar 13 (ver secção 5.1).

Em indivíduos que tenham sido sujeitos a um transplante de células estaminais hematopoiéticas, a série de imunização recomendada consiste em quatro doses de Prevenar 13, de 0,5 ml cada. A série de imunização primária consiste na administração de três doses, com início 3 a 6 meses após o transplante e com um intervalo de pelo menos 1 mês entre cada dose. Recomenda-se a administração da quarta dose (reforço) 6 meses após a terceira dose (ver secção 5.1).

Modo de administração

A vacina deve ser administrada por injeção intramuscular. Os locais de injeção preferenciais são a região anterolateral da coxa (músculo *vastus lateralis*) nos lactentes ou o músculo deltoide na porção superior do braço nas crianças e adultos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, ou ao toxoide diftérico.

Como acontece com outras vacinas, a administração de Prevenar 13 deve ser adiada em indivíduos com doença febril aguda grave. Contudo, a presença de uma infeção ligeira, como uma constipação, não deve causar o adiamento da vacinação.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Prevenar 13 não pode ser administrado por via intravascular.

Como acontece com todas as vacinas injetáveis, devem estar sempre disponíveis cuidados e tratamentos médicos adequados na eventualidade de ocorrer uma reação anafilática rara após a administração da vacina.

Esta vacina não deve ser administrada, por injeção intramuscular, a indivíduos com trombocitopenia ou qualquer alteração da coagulação suscetível de contraindicar a injeção intramuscular mas pode ser administrada por injeção subcutânea se os potenciais benefícios superarem claramente os riscos (ver secção 5.1).

Prevenar 13 confere proteção apenas contra os serotipos do *Streptococcus pneumoniae* incluídos na vacina e não confere proteção contra outros microrganismos causadores de doença invasiva, pneumonia ou otite média. Como acontece com qualquer vacina, Prevenar 13 pode não proteger da doença pneumocócica todos os indivíduos a quem seja administrado. Para obter as informações epidemiológicas mais recentes no seu país, deve consultar a(s) entidade(s) nacional(ais) responsável(eis) pela vigilância do *Streptococcus pneumoniae*.

Indivíduos com alteração da resposta imunitária por utilização de terapêutica imunossupressora, deficiência genética, infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), ou outras causas, podem apresentar uma resposta imunológica diminuída à imunização ativa.

Estão disponíveis dados de segurança e imunogenicidade para um número limitado de indivíduos com doença de células falciformes, infeção por VIH ou transplante de células estaminais hematopoiéticas (ver secção 5.1). Os dados de segurança e imunogenicidade relativos a Prevenar 13, em indivíduos pertencentes a outros grupos específicos de doentes imunocomprometidos (p.ex. neoplasia maligna ou síndrome nefrótico) não estão disponíveis e a vacinação nestes grupos deve ser considerada caso a caso.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é essencialmente “isento de sódio”.

Lactentes e crianças das 6 semanas aos 5 anos de idade

Nos estudos clínicos, Prevenar 13 induziu uma resposta imunitária para os treze serotipos incluídos na vacina. A resposta imunitária para o serotipo 3 após a dose de reforço não aumentou acima dos níveis observados após a série de imunização primária em lactentes; desconhece-se a relevância clínica desta observação relativamente à indução de memória imunitária ao serotipo 3 (ver secção 5.1).

As proporções de indivíduos que responderam com a formação de anticorpos funcionais (títulos OPA \geq 1:8) para os serotipos 1, 3 e 5 foram elevadas. Contudo, os títulos médios geométricos de anticorpos OPA foram inferiores aos obtidos para cada um dos restantes serotipos adicionais da vacina; desconhece-se a relevância clínica desta observação na eficácia protetora (ver secção 5.1).

Dados limitados demonstraram que Prevenar 7-valente (série de imunização primária de três doses) induz uma resposta imunitária aceitável em lactentes com drepanocitose com um perfil de segurança semelhante ao observado em grupos sem alto risco (ver secção 5.1).

As crianças com menos de 2 anos de idade devem ser vacinadas com a série de vacinação de Prevenar 13 adequada em função da idade (ver secção 4.2). O uso da vacina pneumocócica conjugada não substitui o uso de vacinas pneumocócicas polissacáridas 23-valente em crianças com idade \geq 2 anos e com condições (tais como drepanocitose, asplenia, infeção por VIH, doença crónica ou crianças imunocomprometidas) que as predispõem a um risco elevado de doença invasiva por *Streptococcus pneumoniae*. Sempre que for recomendado, as crianças de risco com idade \geq 24 meses e previamente imunizadas com Prevenar 13, devem ser vacinadas com uma vacina pneumocócica polissacárida 23-valente. O intervalo entre a vacina pneumocócica conjugada 13-valente (Prevenar 13) e a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente não deve ser inferior a 8 semanas. Não estão disponíveis dados que indiquem que a administração da vacina pneumocócica polissacárida

23-valente a crianças não vacinadas ou a crianças vacinadas com Prevenar 13 possa resultar numa resposta diminuída a novas doses de Prevenar 13.

Deve ser considerado o risco potencial para a ocorrência de apneia e a necessidade de monitorização respiratória durante 48-72 horas, quando se administra a série de imunização primária a lactentes muito prematuros (nascidos ≤ 28 semanas de gestação) e particularmente naqueles com antecedentes de imaturidade respiratória. Como o benefício da vacinação é elevado neste grupo de lactentes, a vacinação não deve deixar de ser realizada, nem deve ser adiada.

Para os serotipos da vacina, é de esperar uma proteção contra a otite média inferior à proteção contra a doença invasiva. Como a otite média é causada por muitos organismos para além dos serotipos pneumocócicos incluídos na vacina, é de esperar uma proteção inferior contra todos os tipos de otite média (ver secção 5.1).

Quando Prevenar 13 é administrado concomitantemente com Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib), as taxas de reações febris são semelhantes às observadas com a administração concomitante de Prevenar (7-valente) e Infanrix hexa (ver secção 4.8). Observaram-se taxas de notificação mais elevadas de convulsões (com ou sem febre) e de episódios hipotónicos-hiporreativos (EHH) com a administração concomitante de Prevenar 13 e Infanrix hexa (ver secção 4.8).

O tratamento antipirético deve ser iniciado de acordo com as recomendações locais em crianças com doenças convulsivas ou antecedentes de convulsões febris e em todas as crianças que sejam vacinadas com Prevenar 13 em simultâneo com vacinas celulares contra a tosse convulsa.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Lactentes e crianças das 6 semanas aos 5 anos de idade

Prevenar 13 pode ser administrado em simultâneo com os seguintes antigénios vacinais, quer como vacinas monovalentes, quer combinadas: difteria, tétano, tosse convulsa acelular ou celular, *Haemophilus influenzae* do tipo b, poliomielite inativada, hepatite B (ver secção 4.4 para orientações sobre Infanrix hexa), meningocócica do serogrupo C, sarampo, papeira, rubéola, varicela e vacina para o rotavírus.

Prevenar 13 pode também ser administrado em simultâneo, entre os 12 e os 23 meses, com a vacina meningocócica polissacárida A, C, W e Y conjugada com o toxoide tetânico em crianças adequadamente vacinadas com Prevenar 13 (de acordo com as recomendações locais).

Os dados obtidos de um estudo clínico pós-comercialização, que avaliou o impacto da utilização profilática de antipiréticos (ibuprofeno e paracetamol) na resposta imunitária a Prevenar 13, sugerem que a administração de paracetamol concomitantemente, ou no próprio dia da vacinação, pode reduzir a resposta imunitária a Prevenar 13, após a série de imunização primária. As respostas à dose de reforço, administrada aos 12 meses, não foram afetadas. A relevância clínica desta observação é desconhecida.

Crianças e adolescentes entre os 6 e os 17 anos

Não estão atualmente disponíveis dados acerca da utilização concomitante com outras vacinas.

Adultos entre os 18 e os 49 anos

Não estão disponíveis dados acerca da utilização concomitante com outras vacinas.

Adultos com idade igual ou superior a 50 anos

Prevenar 13 pode ser administrado concomitantemente com a vacina trivalente inativada contra a

gripe sazonal (TIV).

Em dois estudos realizados em adultos com idades entre os 50-59 e igual ou superior a 65 anos, foi demonstrado que Prevenar 13 pode ser administrado concomitantemente com a vacina trivalente inativada contra a gripe (TIV). As respostas a todos os três antigénios da TIV foram comparáveis à TIV administrada isoladamente ou concomitantemente com Prevenar 13.

Quando Prevenar 13 foi administrado concomitantemente com a TIV, as respostas imunitárias a Prevenar 13 foram inferiores, comparativamente com a administração isolada de Prevenar 13; no entanto, não se observou qualquer impacto a longo prazo nos níveis de anticorpos circulantes.

Num terceiro estudo que envolveu adultos com idades compreendidas entre os 50 e 93 anos demonstrou-se que Prevenar 13 pode ser administrado concomitantemente com a vacina tetravalente inativada contra a gripe sazonal (QIV). As respostas imunitárias às quatro estirpes da QIV foram não inferiores quando Prevenar 13 foi administrado concomitantemente com a QIV, comparativamente com a administração isolada da QIV.

As respostas imunitárias a Prevenar 13 foram não inferiores quando Prevenar 13 foi administrado concomitantemente com a QIV comparativamente com a administração isolada de Prevenar 13. Tal como observado com a administração concomitante com vacinas trivalentes, as respostas imunitárias a alguns serotipos pneumocócicos foram inferiores quando ambas as vacinas foram administradas concomitantemente.

Não foi investigada a administração concomitante com outras vacinas.

As diferentes vacinas injetáveis devem ser sempre administradas em locais de vacinação diferentes.

A administração concomitante de Prevenar 13 com a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente não foi estudada. Em estudos clínicos, quando Prevenar 13 foi administrado um ano após a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente, a resposta imunitária foi inferior para todos os serotipos, em comparação com a administração de Prevenar 13 a participantes não imunizados anteriormente com a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente. A relevância clínica desta observação é desconhecida.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização da vacina pneumocócica conjugada 13-valente na mulher grávida. Assim, a utilização de Prevenar 13 deve ser evitada durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se a vacina pneumocócica conjugada 13-valente é excretada no leite humano.

Fertilidade

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Prevenar 13 sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, alguns dos efeitos mencionados na secção 4.8 “Efeitos indesejáveis” podem afetar temporariamente a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

A análise das taxas de notificação pós-comercialização sugere um potencial aumento do risco de convulsões, com ou sem febre, e de EHH através da comparação dos grupos que notificaram a utilização de Prevenar 13 com Infanrix hexa com os grupos que notificaram a utilização apenas de Prevenar 13.

As reações adversas notificadas nos estudos clínicos ou da experiência pós-comercialização para todos os grupos etários encontram-se listadas nesta secção por classe de sistema de órgãos, por ordem decrescente de frequência e gravidade. A frequência é definida como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$), muito raras ($< 1/10.000$) e desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Lactentes e crianças das 6 semanas aos 5 anos de idade

A segurança da vacina foi avaliada em estudos clínicos controlados em que se administraram 14.267 doses a 4.429 lactentes saudáveis, a partir das 6 semanas de idade na primeira vacinação, e aos 11-16 meses de idade na dose de reforço. Em todos os estudos realizados em lactentes, Prevenar 13 foi coadministrado com as vacinas pediátricas de rotina (ver secção 4.5).

Foi também avaliada a segurança em 354 crianças não vacinadas anteriormente (dos 7 meses aos 5 anos de idade).

As reações adversas mais frequentemente notificadas em crianças entre as 6 semanas e os 5 anos de idade foram reações no local de vacinação, febre, irritabilidade, diminuição do apetite e aumento e/ou diminuição do sono.

Num estudo clínico em lactentes vacinados aos 2, 3 e 4 meses de idade, a taxa de notificação de febre $\geq 38^\circ\text{C}$ foi superior em lactentes que receberam Prevenar (7-valente) concomitantemente com Infanrix hexa (28,3% a 42,3%), do que em lactentes que receberam apenas Infanrix hexa (15,6% a 23,1%). Após uma dose de reforço aos 12 a 15 meses de idade, foi notificada febre $\geq 38^\circ\text{C}$ em 50,0% dos lactentes que receberam Prevenar (7-valente) e Infanrix hexa ao mesmo tempo, em comparação com 33,6% dos lactentes que receberam Infanrix hexa isolada.

Estas reações foram maioritariamente moderadas (inferior ou igual a 39°C) e transitórias.

Em crianças com mais de 12 meses de idade foi notificado um aumento das reações no local de vacinação, comparativamente com as taxas observadas em lactentes ao longo da série de imunização primária com Prevenar 13.

Reações adversas em estudos clínicos

Em estudos clínicos, o perfil de segurança de Prevenar 13 foi semelhante ao de Prevenar. As frequências seguintes baseiam-se nas reações adversas avaliadas em estudos clínicos com Prevenar 13:

Doenças do sistema imunitário:

Raras: Reações de hipersensibilidade incluindo edema da face, dispneia, broncospasmo

Doenças do sistema nervoso:

Pouco frequentes: Convulsões (incluindo convulsões febris)
Raras: Episódio hipotónico-hiporreativo

Doenças gastrointestinais:

Muito frequentes: Apetite diminuído
Frequentes: Vômito; diarreia

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Frequentes: Erupção cutânea

Pouco frequentes: Urticária ou erupção semelhante a urticária

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Muito frequentes: Pirexia; irritabilidade; eritema, induração/tumefação ou dor/sensibilidade ao toque no local de vacinação; sonolência; sono de má qualidade
Eritema ou induração/tumefação no local de vacinação de 2,5 cm-7,0 cm (após a dose de reforço e em crianças mais velhas [dos 2 aos 5 anos de idade])
Frequentes: Pirexia > 39°C; limitação dos movimentos no local de vacinação (devida a dor); eritema ou induração/tumefação no local de vacinação de 2,5 cm-7,0 cm (após a série primária em lactentes)
Pouco frequentes: Eritema, induração/tumefação > 7,0 cm no local de vacinação; choro

Reações adversas da experiência pós-comercialização com Prevenar 13

Apesar das reações adversas seguintes não terem sido observadas nos estudos clínicos com Prevenar 13, em lactentes e crianças, considera-se que se tratam de reações adversas de Prevenar 13 pois foram notificadas durante a experiência pós-comercialização. Dado que estas reações tiveram origem em notificações espontâneas, as frequências não puderam ser determinadas, sendo, por isso, consideradas como desconhecidas.

Doenças do sangue e do sistema linfático:

Linfadenopatia (localizada na região do local de vacinação)

Doenças do sistema imunitário:

Reações anafiláticas/ anafilactoides incluindo choque; angioedema

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Eritema multiforme

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Urticária no local de vacinação; dermatite no local de vacinação; prurido no local de vacinação; rubor

Informação adicional em populações especiais:

Apneia em lactentes muito prematuros (≤ 28 semanas de gestação) (ver secção 4.4).

Crianças e adolescentes entre os 6 e os 17 anos de idade

A segurança foi avaliada em 592 crianças (294 crianças entre os 5 e os 10 anos de idade previamente imunizadas com pelo menos uma dose de Prevenar e 298 crianças entre os 10 e os 17 anos de idade que não receberam previamente uma vacina pneumocócica).

Os acontecimentos adversos mais frequentes em crianças e adolescentes entre os 6 e os 17 anos de idade foram:

Doenças do sistema nervoso:

Frequentes: Cefaleias

Doenças gastrointestinais:

Muito frequentes: Apetite diminuído

Frequentes: Vômito; diarreia

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Frequentes: Erupção cutânea; urticária ou erupção semelhante a urticária

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Muito frequentes: Irritabilidade; eritema no local de vacinação; induração/tumefação ou dor/sensibilidade ao toque; sonolência; sono de má qualidade;

Frequentes: sensibilidade no local de vacinação (incluindo limitação do movimento)
 Pirexia

Podem também ser aplicáveis a este grupo etário outros acontecimentos adversos, observados anteriormente em lactentes e crianças entre as 6 semanas e os 5 anos de idade, e que não foram observados neste estudo, devido possivelmente ao tamanho reduzido da amostra.

Informações adicionais sobre populações especiais

As crianças e adolescentes com doença de células falciformes, infecção por VIH ou transplante de células estaminais hematopoiéticas apresentam frequências semelhantes de reações adversas, exceto para as cefaleias, vômito, diarreia, pirexia, fadiga, artralgia e mialgia, que foram muito frequentes.

Adultos com idade igual ou superior a 18 anos e idosos

A segurança foi avaliada em 7 ensaios clínicos, que incluíram 91.593 adultos, com idade entre os 18 e os 101 anos. Prevenar 13 foi administrado a 48.806 adultos; 2.616 (5,4%) com idade entre os 50 e os 64 anos, e 45.291 (92,8%) com idade igual ou superior a 65 anos. Um dos 7 ensaios incluiu um grupo de adultos (n=899) entre os 18 e os 49 anos que receberam Prevenar 13 e que não tinham sido vacinados anteriormente com a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente. Dos vacinados com Prevenar 13, 1.916 adultos tinham sido vacinados anteriormente com a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente, pelo menos 3 anos antes da vacinação do ensaio, e 46.890 não foram vacinados com a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente.

Uma tendência para uma menor frequência das reações adversas foi associada à idade mais avançada; os adultos com idade > 65 anos (independentemente de estarem ou não anteriormente vacinados com uma vacina pneumocócica) notificaram um menor número de reações adversas que os adultos mais jovens, sendo que as reações adversas foram geralmente mais frequentes nos adultos mais jovens, com idade entre os 18 e os 29 anos.

No geral, as categorias de frequência foram idênticas entre todos os grupos etários, à exceção do vômito que foi muito frequente ($\geq 1/10$) em adultos com idade entre os 18 e os 49 anos, e frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) em todos os outros grupos etários, e da pirexia que foi muito frequente em adultos com idade entre os 18 e os 29 anos, e frequente em todos os outros grupos etários. Dor/sensibilidade graves no local de vacinação e a limitação grave dos movimentos do braço foram muito frequentes em adultos com idade entre os 18 e os 39 anos, e frequentes em todos os outros grupos etários.

Reações adversas em estudos clínicos

Em 6 estudos, os acontecimentos sistêmicos e as reações locais foram solicitados diariamente após cada vacinação durante 14 dias, e durante 7 dias no caso do sétimo estudo. As frequências seguintes são baseadas nas reações adversas avaliadas em estudos clínicos com Prevenar 13 realizados em adultos:

Doenças do metabolismo e da nutrição:

Muito frequentes: Apetite diminuído

Doenças do sistema nervoso:

Muito frequentes: Cefaleias

Doenças gastrointestinais:

Muito frequentes: Diarreia; vômito (em adultos com idade entre os 18 e os 49 anos)

Frequentes: Vômito (em adultos com idade igual ou superior a 50 anos)

Pouco frequentes: Náuseas

Doenças do sistema imunitário:

Pouco frequentes: Reações de hipersensibilidade incluindo edema da face, dispneia, broncospasmo

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Muito frequentes: Erupção cutânea

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Muito frequentes: Arrepios; fadiga; eritema no local de vacinação; induração/tumefação no local de vacinação; dor/sensibilidade no local de vacinação (dor/sensibilidade graves no local de vacinação muito frequente em adultos com idade entre os 18 e os 39 anos); limitação dos movimentos do braço (limitação grave dos movimentos do braço muito frequente em adultos com idade entre os 18 e os 39 anos)

Frequentes: Pirexia (muito frequente em adultos com idade entre os 18 e os 29 anos)

Pouco frequentes: Linfadenopatia localizada na região do local de vacinação

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

Muito frequentes: Artralgia; mialgia

No global, não se observaram diferenças significativas nas frequências de reações adversas, quando Prevenar 13 foi administrado a adultos anteriormente vacinados com a vacina pneumocócica polissacárida.

Informações adicionais sobre populações especiais

Adultos com infecção por VIH apresentam frequências semelhantes de reações adversas, exceto pirexia e vômito que foram muito frequentes e náuseas que foram frequentes.

Adultos com transplante de células estaminais hematopoiéticas apresentam frequências semelhantes de reações adversas, exceto pirexia e vômito que foram muito frequentes.

Observou-se uma maior frequência de algumas reações sistémicas solicitadas, quando Prevenar 13 foi administrado concomitantemente com a vacina trivalente inativada contra a gripe (TIV), comparativamente com a administração de apenas TIV (cefaleia, arrepios, erupção cutânea, apetite diminuído, artralgias e mialgias) ou de apenas Prevenar 13 (cefaleia, fadiga, arrepios, apetite diminuído e artralgias).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem com Prevenar 13 é improvável dado que se apresenta como seringa pré-cheia. Contudo, em lactentes e crianças, foram notificados casos de sobredosagem com Prevenar 13 definidos como doses subsequentes administradas mais cedo que o recomendado relativamente à dose precedente. Em geral, os acontecimentos adversos notificados em casos de sobredosagem são consistentes com os notificados com as doses administradas de acordo com os esquemas posológicos pediátricos recomendados para Prevenar 13.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: vacinas, vacinas pneumocócicas, código ATC: J07AL02

Prevenar 13 contém os 7 polissacáridos capsulares pneumocócicos de Prevenar (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) e ainda 6 polissacáridos adicionais (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), todos conjugados com a proteína

transportadora CRM₁₉₇.

Impacto da doença

Lactentes e crianças das 6 semanas aos 5 anos de idade

Com base na vigilância dos serotipos na Europa efetuada antes da introdução no mercado de Prevenar, estima-se que Prevenar 13 tenha uma cobertura de 73-100% (dependendo do país) dos serotipos responsáveis por doença invasiva pneumocócica (DIP) nas crianças com menos de 5 anos de idade. Neste grupo etário os serotipos 1, 3, 5, 6A, 7F e 19A são responsáveis por 15,6% a 59,7% de doença invasiva, dependendo do país, do período de tempo estudado e da utilização de Prevenar.

A otite média aguda (OMA) é uma doença frequente na infância, com diferentes etiologias. As bactérias podem ser responsáveis por 60-70% dos episódios clínicos de OMA. O *S. pneumoniae* é uma das causas mais frequentes de OMA bacteriana no mundo.

Estima-se que mais de 90% dos serotipos causadores de DIP resistente aos antimicrobianos sejam cobertos por Prevenar 13.

Crianças e adolescentes entre os 6 e os 17 anos de idade

Nas crianças e adolescentes entre os 6 e 17 anos de idade, a incidência de doença pneumocócica é baixa; no entanto, existe um maior risco de morbidade e mortalidade nos indivíduos com comorbilidades.

Adultos com idade igual ou superior a 18 anos e em idosos

A pneumonia é a condição clínica mais frequente da doença pneumocócica em adultos.

A incidência relatada de pneumonia adquirida na comunidade (PAC) e doença invasiva pneumocócica (DIP) na Europa varia em cada país, aumenta a partir dos 50 anos e é maior nos indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos. *S. pneumoniae* é a causa mais frequente de PAC e estima-se que seja responsável por aproximadamente 30% de todos os casos de PAC, com hospitalização de adultos em países desenvolvidos.

A pneumonia bacteriémica (aproximadamente 80% da DIP em adultos), a bacteriemia sem foco e a meningite são as condições clínicas mais frequentes de DIP em adultos. Com base nos dados de vigilância, obtidos após a introdução de Prevenar e anteriores à introdução de Prevenar 13 nos programas de vacinação infantil, os serotipos pneumocócicos incluídos em Prevenar 13 podem ser responsáveis por, pelo menos, 50-76% (dependendo do país) da DIP em adultos.

O risco de PAC e DIP em adultos também aumenta com a existência de doenças crónicas subjacentes, especificamente, asplenia anatómica ou funcional, diabetes *mellitus*, asma, doença hepática, renal, pulmonar ou cardiovascular crónica, e é sobretudo maior em indivíduos imunossuprimidos, p. ex., com doenças hematológicas malignas ou infeção por VIH.

Estudos Clínicos sobre a Imunogenicidade de Prevenar 13 em lactentes, crianças e adolescentes

A eficácia protetora de Prevenar 13 contra a DIP não foi estudada. De acordo com a recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS), a avaliação da potencial eficácia contra a DIP em lactentes e crianças baseou-se na comparação das respostas imunitárias aos sete serotipos comuns partilhados entre Prevenar 13 e Prevenar, para os quais se demonstrou eficácia protetora (para dados relativos à eficácia de Prevenar (7-valente) em lactentes e crianças, ver abaixo). Foram também avaliadas as respostas imunitárias aos 6 serotipos adicionais.

Respostas imunitárias após a série de imunização primária de três doses em lactentes

Realizaram-se estudos clínicos em diversos países Europeus e nos EUA utilizando vários esquemas de vacinação, incluindo dois estudos aleatorizados de não inferioridade (Alemanha com a série primária

aos 2, 3, 4 meses [006] e EUA com a série primária aos 2, 4, 6 meses [004]). Nestes dois estudos, as respostas imunitárias pneumocócicas foram comparadas utilizando um conjunto de critérios de não inferioridade incluindo a percentagem de indivíduos com IgG séricas antipolissacáridos específicas de serotipo $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ um mês após a série primária e a comparação das concentrações médias geométricas (CMG por ELISA) de IgG; adicionalmente, compararam-se os títulos de anticorpos funcionais (OPA) entre indivíduos que efetuaram Prevenar 13 e Prevenar. Relativamente aos seis serotipos adicionais, estes valores foram comparados com a resposta mais baixa de entre os sete serotipos comuns nos indivíduos que efetuaram Prevenar.

No estudo 006, as comparações das respostas imunitárias de não inferioridade com base na proporção de lactentes que atingiram concentrações de IgG antipolissacáridos $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, são apresentadas na Tabela 1. Os resultados do estudo 004 foram semelhantes. A não inferioridade de Prevenar 13 (o limite inferior do IC de 95% para a diferença entre grupos na percentagem de respondedores a $0,35 \mu\text{g/ml}$ foi $> -10\%$) foi demonstrada para os 7 serotipos comuns, com exceção do serotipo 6B no estudo 006 e serotipos 6B e 9V no estudo 004, que não a atingiram por uma margem pequena. Os sete serotipos comuns atingiram os critérios predefinidos de não inferioridade relativamente às CMG de IgG por ELISA. Prevenar 13 induziu níveis comparáveis de anticorpos, se bem que ligeiramente mais baixos, para os 7 serotipos comuns, comparativamente com Prevenar. Desconhece-se a relevância clínica destas diferenças.

No estudo 006, a não inferioridade foi demonstrada para os 6 serotipos adicionais, com base na proporção de lactentes que atingiu concentrações de anticorpos $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ e na comparação das CMG de IgG por ELISA, e foi demonstrada em 5 dos 6 serotipos, com exceção do serotipo 3, no estudo 004. Para o serotipo 3, as percentagens de lactentes que efetuaram Prevenar 13 com IgG sérica $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ foram de 98,2% (estudo 006) e 63,5% (estudo 004).

Tabela 1: Comparação da proporção de indivíduos que atingem concentrações de anticorpos IgG antipolissacáridos pneumocócicos $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ após a 3ª dose da série de imunização em lactentes – estudo 006			
Serotipos	Prevenar 13 % (N=282-285)	Prevenar 7-valente % (N=277-279)	Diferença (IC 95%)
Serotipos de Prevenar 7-valente			
4	98,2	98,2	0,0 (-2,5; 2,6)
6B	77,5	87,1	-9,6 (-16,0; -3,3)
9V	98,6	96,4	2,2 (-0,4; 5,2)
14	98,9	97,5	1,5 (-0,9; 4,1)
18C	97,2	98,6	-1,4 (-4,2; 1,2)
19F	95,8	96,0	-0,3 (-3,8; 3,3)
23F	88,7	89,5	-0,8 (-6,0; 4,5)
Serotipos adicionais de Prevenar 13			
1	96,1	87,1*	9,1 (4,5; 13,9)
3	98,2	87,1	11,2 (7,0; 15,8)
5	93,0	87,1	5,9 (0,8; 11,1)
6A	91,9	87,1	4,8 (-0,3; 10,1)
7F	98,6	87,1	11,5 (7,4; 16,1)
19A	99,3	87,1	12,2 (8,3; 16,8)

* O serotipo de Prevenar com a taxa de resposta percentual mais baixa foi o 6B no estudo 006 (87,1%).

Prevenar 13 induziu anticorpos funcionais para os 13 serotipos da vacina nos estudos 004 e 006. Não houve diferenças entre os grupos na proporção de indivíduos com títulos OPA $\geq 1:8$ para os 7 serotipos comuns. Relativamente a cada um dos sete serotipos comuns, $> 96\%$ e $> 90\%$ dos indivíduos que efetuaram Prevenar 13 atingiram um título OPA $\geq 1:8$ um mês após as séries primárias nos estudos 006 e 004, respetivamente.

Para cada um dos 6 serotipos adicionais, Prevenar 13 induziu títulos OPA $\geq 1:8$ em 91,4% a 100% dos indivíduos vacinados um mês após as séries primárias nos estudos 004/006. Os títulos médios geométricos de anticorpos funcionais (OPA) para os serotipos 1, 3 e 5 foram mais baixos do que os títulos para cada um dos serotipos adicionais; desconhece-se a relevância clínica desta observação na eficácia protetora.

Respostas imunitárias após uma série de imunização primária de duas doses em lactentes

A imunogenicidade após duas doses em lactentes foi documentada em quatro estudos. A proporção de lactentes que atingiu concentrações de IgG antipolissacarídeos capsulares pneumocócicos $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ um mês após a segunda dose foi de 79,6% a 98,5% para 11 dos 13 serotipos da vacina. Em todos os estudos que usaram um regime de 2, 4 meses, proporções mais baixas de crianças atingiram este limiar de concentração de anticorpos para os serotipos 6B (27,9% a 57,3%) e 23F (55,8% a 68,1%), comparativamente com 58,4% para o serotipo 6B e 68,6% para o 23F num estudo usando o regime de 3, 5 meses. Após a dose de reforço, obtiveram-se respostas imunitárias para todos os serotipos da vacina, incluindo o 6B e o 23F, consistentes com uma imunização primária adequada obtida com a série primária de duas doses. Num estudo no Reino Unido, as respostas de anticorpos funcionais (OPA) foram comparáveis em todos os serotipos, incluindo o 6B e o 23F, nos braços de Prevenar e Prevenar 13 após a série primária aos dois e quatro meses de idade e após a dose de reforço aos 12 meses de idade. Nos indivíduos que efetuaram Prevenar 13, a proporção de respondedores com títulos OPA $\geq 1:8$ foi pelo menos de 87% após a série primária, e pelo menos de 93% após a dose de reforço. Os títulos médios geométricos OPA para os serotipos 1, 3 e 5 foram mais baixos do que os títulos para cada um dos outros serotipos adicionais; desconhece-se a relevância clínica desta observação.

Respostas ao reforço após as séries de imunização primária de duas e de três doses em lactentes

Após a dose de reforço, as concentrações de anticorpos aumentaram a partir do nível de pré-reforço para os 13 serotipos. As concentrações de anticorpos pós-reforço foram mais elevadas para 12 serotipos do que as atingidas após as séries primárias em lactentes. Estas observações são consistentes com uma imunização primária adequada (indução de memória imunológica). A resposta imunitária ao serotipo 3 após a dose de reforço não aumentou acima dos níveis observados após as séries primárias em lactentes; desconhece-se a relevância clínica desta observação relativamente à indução de memória imunológica ao serotipo 3.

As respostas de anticorpos às doses de reforço após as séries primárias de duas ou três doses em lactentes foram comparáveis para os 13 serotipos da vacina.

Em crianças com idades entre os 7 meses e os 5 anos, os esquemas de imunização adequados à idade (como descrito na secção 4.2) resultam em níveis de respostas de anticorpos IgG antipolissacarídeos capsulares para cada um dos 13 serotipos pelo menos comparáveis aos obtidos com as séries primárias de três doses em lactentes.

A persistência dos anticorpos e a memória imunológica foram avaliadas num estudo em crianças saudáveis que receberam uma dose única de Prevenar 13, pelo menos, 2 anos após terem sido previamente imunizadas com 4 doses de Prevenar, ou com uma série de imunização de 3 doses de Prevenar seguida de Prevenar 13 aos 12 meses de idade, ou com 4 doses de Prevenar 13.

Em crianças com aproximadamente 3,4 anos de idade, independentemente de história prévia de vacinação com Prevenar ou Prevenar 13, uma dose única de Prevenar 13 induziu uma resposta de anticorpos robusta, quer para os 7 serotipos comuns, quer para os 6 serotipos adicionais de Prevenar 13.

Desde a introdução de Prevenar 7-valente em 2000, os dados de vigilância da doença pneumocócica não demonstraram que a imunidade induzida por Prevenar na infância tenha diminuído ao longo do tempo.

Lactentes pré-termo

A segurança e imunogenicidade de Prevenar 13 administrada aos 2, 3, 4 e 12 meses foram avaliadas em aproximadamente 100 lactentes prematuros (Idade Gestacional Estimada [IGE] média de 31 semanas; intervalo entre 26 e 36 semanas) e comparada com aproximadamente 100 lactentes de termo (IGE média de 39 semanas; intervalo entre 37 e 42 semanas).

As respostas imunitárias em lactentes pré-termo e de termo foram comparadas através da proporção de indivíduos que atingiram uma concentração de anticorpos ligantes IgG antipolissacáridos pneumocócicos $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, 1 mês após a série de imunização primária, sendo esta a abordagem utilizada nas comparações de imunogenicidade de Prevenar 13 com Prevenar de acordo com as recomendações da OMS.

Mais de 85% atingiram uma concentração de anticorpos ligantes IgG antipolissacáridos pneumocócicos $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ 1 mês após a série de imunização primária em lactentes, exceto para os serotipos 5 (71,7%), 6A (82,7%) e 6B (72,7%) no grupo pré-termo. Para estes 3 serotipos, a proporção de respondedores entre os lactentes pré-termo foi significativamente mais baixa do que nos lactentes de termo. Aproximadamente um mês após a dose de reforço, a proporção de indivíduos em cada grupo a atingir este limiar da concentração de anticorpos foi $> 97\%$, exceto para o serotipo 3 (71% em lactentes pré-termo e 79% em lactentes de termo). Desconhece-se se a memória imunológica para todos os serotipos é induzida em lactentes pré-termo. Em geral, as CMG de IgG antisserotipo foram mais baixas para os lactentes pré-termo do que para os lactentes de termo.

Após a série de imunização primária em lactentes, os TMGs OPA em lactentes pré-termo foram semelhantes aos dos lactentes de termo exceto para o serotipo 5, que foi inferior nos lactentes pré-termo. Os TMGs OPA após a dose de reforço, relativamente aos observados após a série de imunização primária em lactentes, foram semelhantes ou inferiores para 4 serotipos (4, 14, 18C e 19F) e foram, do ponto de vista estatístico, significativamente superiores para 6 dos 13 serotipos (1, 3, 5, 7F, 9V e 19A) em lactentes pré-termo, em comparação com 10 dos 13 serotipos (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A e 23F) em lactentes de termo.

Crianças (12-59 meses) completamente imunizadas com Prevenar (7-valente)

Após a administração de uma dose única de Prevenar 13 a crianças (12-59 meses) consideradas completamente imunizadas com Prevenar (7-valente) (com série de imunização primária de 2 ou de 3 doses, seguida da dose de reforço), a proporção que alcançou níveis séricos de IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ e títulos OPA $\geq 1:8$ foi, pelo menos, 90%. No entanto, 3 (serotipos 1, 5 e 6A) dos 6 serotipos adicionais demonstraram CMG de IgG e TMG OPA inferiores, quando comparados com crianças que receberam pelo menos uma dose prévia de Prevenar 13. A relevância clínica dos valores inferiores de CMG e TMG é atualmente desconhecida.

Crianças (12-23 meses) não vacinadas

Estudos em crianças (12-23 meses) não vacinadas com Prevenar (7-valente) demonstraram que são necessárias 2 doses para se atingir concentrações séricas de IgG para 6B e 23F semelhantes às induzidas pela série de imunização de 3 doses em lactentes.

Crianças e adolescentes entre os 5 e 17 anos

Num estudo aberto em 592 crianças e adolescentes saudáveis, incluindo indivíduos com asma (17,4%), que podem estar predispostos a infecção pneumocócica, Prevenar 13 induziu respostas imunitárias aos 13 serotipos. Foi administrada uma única dose de Prevenar 13 a crianças entre os 5 e os 10 anos de idade previamente vacinadas com pelo menos 1 dose de Prevenar, e a crianças e adolescentes entre os 10 e os 17 anos de idade que nunca tinham recebido uma vacina pneumocócica.

Tanto no grupo das crianças entre os 5 e os 10 anos como no grupo das crianças e adolescentes entre os 10 e os 17 anos, a resposta imunitária a Prevenir 13 foi não-inferior à de Prevenir para os 7 serotipos comuns e à resposta imunitária a Prevenir 13 para os 6 serotipos adicionais, após a quarta dose em crianças vacinadas aos 2, 4, 6 e 12-15 meses de idade, conforme aferido por medição da IgG sérica.

Nas crianças e adolescentes entre os 10 e os 17 anos de idade, os TMG OPA 1 mês após a vacinação demonstraram ser não-inferiores aos TMG OPA no grupo etário entre os 5 e os 10 anos para 12 dos 13 serotipos (com exceção do serotipo 3).

Respostas imunitárias após administração subcutânea

A administração subcutânea de Prevenir 13 foi avaliada num estudo não comparativo em 185 crianças e lactentes japoneses saudáveis que receberam 4 doses, aos 2, 4, 6 e 12-15 meses de idade. O estudo demonstrou que a segurança e a imunogenicidade foram, em geral, comparáveis com observações resultantes de estudos com administração intramuscular.

Efetividade de Prevenir 13

Doença Invasiva Pneumocócica

Dados publicados pelo Public Health England demonstraram que, em Inglaterra e no País de Gales, quatro anos após a introdução de Prevenir num esquema com série de imunização primária de duas doses em lactentes seguida de dose de reforço no segundo ano de vida, e com uma taxa de cobertura da vacina de 94%, verificou-se uma redução de 98% (IC 95%, 95; 99) da doença causada pelos 7 serotipos da vacina. Posteriormente, quatro anos após a transição para Prevenir 13, a diminuição adicional da incidência da DIP causada pelos 7 serotipos de Prevenir variou entre 76% nas crianças com menos de 2 anos de idade, e 91% nas crianças entre os 5 e os 14 anos de idade. As reduções específicas de serotipo para cada um dos 5 serotipos adicionais de Prevenir 13 (não se observaram casos de DIP por serotipo 5) por grupo etário são apresentadas na Tabela 2, e variaram entre 68% (serotipo 3) e 100% (serotipo 6A) em crianças com menos de 5 anos de idade. Foram também observadas diminuições significativas da incidência em crianças mais velhas, não vacinadas com Prevenir 13 (efeito indireto).

Tabela 2: Número de casos específicos por serotipo e diminuições na incidência da DIP em 2013/14 vs 2008/09-2009/10 (2008/10) por idade em Inglaterra e País de Gales									
	< 5 anos de idade			5 a 64 anos de idade			≥ 65 anos de idade		
	2008-10 [§]	2013/14 [§]	Diminuição da incidência % (IC 95%*)	2008-10 [§]	2013/14 [§]	Diminuição da incidência % (IC 95%*)	2008-10 [§]	2013/14 [§]	Diminuição da incidência % (IC 95%*)
Serotipos adicionais incluídos em Prevenir 13									
1	59 (54)	5 (5)	91% (98%; 68%)**	458 (382)	77 (71)	83% (88%; 74%)**	102 (89)	13 (13)	87% (94%; 72%)**
3	26 (24)	8 (8)	68% (89%; 6%)	178 (148)	73 (68)	59% (72%; 38%)**	256 (224)	143 (146)	44% (57%; 27%)**
6A	10 (9)	0 (0)	100% (100%; 62%)**	53 (44)	5 (5)	90% (97%; 56%)**	94 (82)	5 (5)	95% (99%; 81%)**

Tabela 2: Número de casos específicos por serotipo e diminuições na incidência da DIP em 2013/14 vs 2008/09-2009/10 (2008/10) por idade em Inglaterra e País de Gales									
	< 5 anos de idade			5 a 64 anos de idade			≥ 65 anos de idade		
	2008-10 [§]	2013/14 [§]	Diminuição da incidência % (IC 95%*)	2008-10 [§]	2013/14 [§]	Diminuição da incidência % (IC 95%*)	2008-10 [§]	2013/14 [§]	Diminuição da incidência % (IC 95%*)
Serotipos adicionais incluídos em Prevenir 13									
7F	90 (82)	8 (8)	91% (97%; 74%)**	430 (361)	160 (148)	63% (71%; 50%)**	173 (152)	75 (77)	56% (70%; 37%)**
19A	85 (77)	7 (7)	91% (97%; 75%)**	225 (191)	104 (97)	54% (65%; 32%)**	279 (246)	97 (99)	65% (75%; 53%)**
[§] Corrigido para a proporção de amostras serotipadas, idades em falta, denominador vs 2009/10, e tendência da doença invasiva pneumocócica total até 2009/10 (data após a qual não se aplicou qualquer correção de tendência). * IC 95% inflacionado de um intervalo de Poisson baseado na sobre dispersão de 2,1 observada na modelação de todos os dados de DIP pré-Prevenir de 2000-06. ** p < 0,005 para considerar o serotipo 6A onde p = 0,002									

Otite média (OM)

Um estudo publicado, realizado em Israel, com administração de um esquema com a série de imunização primária de 2 doses seguida de dose de reforço no segundo ano de vida, documentou o impacto de Prevenir 13 na OM num sistema de vigilância ativa baseado na população, com cultura de fluido do ouvido médio obtido por timpanocentese em crianças israelitas com menos de 2 anos de idade e com OM.

Após a introdução de Prevenir e, posteriormente de Prevenir_13, verificou-se uma redução na incidência de 2,1 para 0,1 casos por 1000 crianças (95%) causados pelos serotipos de Prevenir e serotipo 6A, e uma redução de 0,9 para 0,1 casos por 1000 crianças (89%) causados pelos serotipos adicionais 1, 3, 5, 7F e 19A incluídos em Prevenir 13. A incidência anual global de OM pneumocócica diminuiu de 9,6 para 2,1 casos por 1000 crianças (78%), entre julho de 2004 (antes da introdução de Prevenir) e junho de 2013 (após a introdução de Prevenir 13).

Pneumonia

Num estudo observacional multicêntrico realizado em França, em que se compararam os períodos antes e após a transição de Prevenir para Prevenir 13, verificou-se uma redução de 16% (de 2060 para 1725 casos) em todos os casos de pneumonia adquirida na comunidade (PAC) em crianças com idade entre 1 mês e 15 anos nos serviços de urgência. A diminuição dos casos de PAC com derrame pleural foi de 53% (de 167 para 79 casos) (p < 0,001) e a diminuição de casos de PAC pneumocócica confirmados microbiologicamente foi de 63% (de 64 para 24 casos) (p < 0,001). Dois anos, após a introdução de Prevenir_13, o número total de casos de PAC causados pelos 6 serotipos adicionais de Prevenir 13 diminuiu de 27 para 7 isolados (74%).

A redução nos casos de pneumonia por todas as causas foi mais acentuada nas crianças mais jovens vacinadas, com uma diminuição de 31,8% (de 757 para 516 casos) e de 16,6% (de 833 para 695 casos) nos grupos etários com idade inferior a 2 anos e de 2 a 5 anos, respetivamente. A incidência nas crianças mais velhas, predominantemente crianças não vacinadas (> 5 anos), não se alterou durante o estudo.

Num sistema de vigilância contínua (2004 a 2013) que documenta o impacto de Prevenir e,

posteriormente, de Prevenar 13 na PAC em crianças com menos de 5 anos no sul de Israel, com uma série de imunização primária de duas doses seguida de dose de reforço no segundo ano de vida, observou-se uma redução de 68% (IC 95%, 73; 61) das consultas de ambulatório, e de 32% (IC 95%, 39; 22) dos internamentos por PAC alveolar, comparando o período após a introdução de Prevenar 13 com o período anterior à introdução de Prevenar.

Efeito na colonização nasofaríngea

Num estudo de vigilância em França, em crianças com otite média aguda, foram avaliadas as alterações na colonização nasofaríngea (NF) dos serotipos pneumocócicos, após a introdução de Prevenar (7-valente), e posteriormente Prevenar 13. Prevenar 13 reduziu significativamente a colonização NF combinada dos 6 serotipos adicionais (e do serotipo 6C) e individualmente dos serotipos 6C, 7F, 19A, quando comparado com Prevenar. Foi igualmente observada uma redução na colonização do serotipo 3 (2,5% vs 1,1%; p=0,1). Não se observou colonização dos serotipos 1 e 5.

O efeito da vacina pneumocócica conjugada na colonização nasofaríngea foi estudado em Israel, num ensaio aleatorizado, em dupla ocultação, no qual os lactentes receberam Prevenar 13 ou Prevenar (7-valente) aos 2, 4, 6 e 12 meses. Prevenar 13 reduziu significativamente a aquisição NF combinada, identificada *de novo*, dos 6 serotipos adicionais (e do serotipo 6C) e individualmente dos serotipos 1, 6A, 6C, 7F, 19A, quando comparado com Prevenar. Não se observou uma redução no serotipo 3 e para o serotipo 5 a colonização foi demasiado rara para se avaliar o impacto. Para 6 dos restantes 7 serotipos comuns, observaram-se taxas de aquisição NF semelhantes em ambos os grupos vacinados; para o serotipo 19F observou-se uma redução significativa.

Neste estudo foram documentadas reduções nos serotipos 19A, 19F e 6A do *S. pneumoniae* não sensíveis a vários antibióticos. As reduções variaram entre 34% e 62%, dependendo do serotipo e do antibiótico.

Eficácia protetora de Prevenar (vacina 7-valente) em lactentes e crianças

A eficácia de Prevenar 7-valente foi avaliada em dois estudos principais – o estudo Kaiser Permanente na Califórnia do Norte (NCKP) e o estudo Finlandês na Otite Média (FinOM). Ambos os estudos foram aleatorizados, em dupla ocultação, com controlo ativo, nos quais os lactentes foram aleatorizados para efetuar Prevenar ou a vacina controlo (NCKP, vacina meningocócica do serogrupo C conjugada com CRM [MnCC]; FinOM, vacina da hepatite B) em séries de quatro doses aos 2, 4, 6 e 12 - 15 meses de idade. Os resultados de eficácia destes estudos (na doença pneumocócica invasiva, pneumonia e otite média aguda) são apresentados abaixo (Tabela 3).

Tabela 3: Resumo de eficácia de Prevenar 7-valente¹			
Parâmetro	N	EV²	IC 95%
NCKP: DIP causada por serotipo da vacina ³	30.258	97%	85; 100
NCKP: Pneumonia clínica com radiografia torácica anormal	23.746	35%	4; 56
NCKP: Otite Média Aguda (OMA) ⁴	23.746		
Total de episódios		7%	4; 10
OMA recorrente (3 episódios em 6 meses, ou 4 episódios em 1 ano)		9%	3; 15
OMA recorrente (5 episódios em 6 meses, ou 6 episódios em 1 ano)		23%	7; 36
Inserção de tubo de timpanostomia		20%	2; 35
FinOM: OMA	1.662		
Total de episódios		6%	-4; 16
Total de OMA pneumocócica		34%	21; 45
OMA causada por serotipo da vacina		57%	44; 67
¹ Por protocolo			
² Eficácia da vacina			
³ outubro 1995 a 20 abril 1999			
⁴ outubro 1995 a 30 abril 1998			

Efetividade de Prevenar (7-valente)

A efetividade (efeitos direto e indireto) de Prevenar 7-valente contra a doença pneumocócica tem sido avaliada em programas de vacinação com séries de imunização primária de duas ou três doses, seguidas de dose de reforço (Tabela 4). Após a generalização do uso de Prevenar, a incidência de DIP tem sido reduzida substancialmente e de forma consistente.

Utilizando o método de rastreo, as estimativas de efetividade específica de serotipo da administração de 2 doses a lactentes com menos de 1 ano de idade no Reino Unido foram de 66% (-29, 91%) e 100% (25, 100%) para os serotipos 6B e 23F, respectivamente.

Tabela 4. Resumo da efetividade de Prevenar 7-valente na doença invasiva pneumocócica			
País (ano da introdução)	Esquema recomendado	Redução da doença, %	IC 95%
Reino Unido (Inglaterra & País de Gales) ¹ (2006)	2, 4, + 13 meses	<u>Serotipos da Vacina:</u> Duas doses a lactentes com menos de 1 ano de idade: 85%	49; 95%
EUA (2000)	2, 4, 6, +12-15 meses		
Crianças < 5 ²		Serotipos da Vacina: 98% Todos os serotipos: 77%	97; 99% 73; 79%
Indivíduos ≥ 65 ³		Serotipos da Vacina: 76% Todos os serotipos: 38%	NA NA
Canada (Quebec) ⁴ (2004)	2, 4, + 12 meses	Todos os serotipos: 73% <u>Serotipos da Vacina:</u> Série de 2 doses em lactentes: 99% Esquema completo: 100%	NA 92; 100% 82; 100%
¹ Crianças < 2 anos de idade. Efetividade da vacina calculada desde junho de 2008 (método de Broome). ² Dados de 2005. ³ Dados de 2004. ⁴ Crianças < 5 anos de idade. Janeiro 2005 a dezembro 2007. Efetividade completa do esquema de rotina 2+1 ainda não disponível.			

Otite Média Aguda

A efetividade de Prevenar num esquema 3+1 foi também observada contra a otite média aguda e pneumonia desde a sua introdução num programa nacional de imunização. Numa avaliação retrospectiva de uma grande base de dados de seguros nos EUA, as consultas médicas por OMA foram reduzidas em 42,7% (IC 95%, 42,4-43,1%), e as prescrições para tratamento de OMA em 41,9%, em crianças com menos de 2 anos de idade, comparativamente com a linha basal prévia à autorização de introdução no mercado da vacina (2004 vs. 1997-99). Numa análise semelhante, os internamentos e as consultas médicas em ambulatório devidas a pneumonia por todas as causas foram reduzidas em 52,4% e 41,1%, respectivamente. Para os acontecimentos especificamente identificados como pneumonia pneumocócica, as reduções observadas em internamentos e consultas em ambulatório foram de 57,6% e 46,9%, respectivamente, em crianças com menos de 2 anos de idade, comparativamente com a linha basal prévia à autorização de introdução no mercado da vacina (2004 vs. 1997-99). Apesar de não se poder inferir uma relação direta de causa e efeito, a partir de análises observacionais deste tipo, estes resultados sugerem que Prevenar desempenha um papel importante na redução do impacto das doenças das mucosas (OMA e pneumonia) na população alvo.

Estudo de eficácia em adultos com idade igual ou superior a 65 anos

A eficácia contra a DIP e a PAC pneumocócica causada pelos serotipos incluídos na vacina foi

avaliada num estudo de larga escala, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo (Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults–CAPiTA) realizado na Holanda. 84.496 adultos com idade igual ou superior a 65 anos foram vacinados com uma dose única de Prevenar 13 ou placebo, numa aleatorização de 1:1.

O estudo CAPiTA incluiu voluntários com idade igual ou superior a 65 anos, cujas características demográficas e clínicas podem diferir das dos indivíduos que pretendem ser vacinados.

Um primeiro episódio de pneumonia confirmada por raio-X ao tórax, e com internamento, foi observado em cerca de 2% dessa população (n=1.814 doentes), dos quais 329 casos foram confirmados como PAC pneumocócica e 182 casos como PAC pneumocócica causada pelos serotipos da vacina nas populações *por-protocolo* e com intenção de tratar modificada (mITT).

A eficácia foi demonstrada para os *endpoints* primário e secundários na população *por-protocolo* (Tabela 5).

Tabela 5: Eficácia da vacina (EV) para os <i>endpoints</i> primário e secundários do estudo CAPiTA (população <i>por protocolo</i>)					
<i>Endpoint</i> de eficácia	Casos			EV (%) (IC de 95,2%)	Valor p
	Total	Grupo Prevenar 13	Grupo Placebo		
<i>Endpoint</i> primário					
Primeiro episódio de PAC pneumocócica causada pelos serotipos da vacina confirmada	139	49	90	45,56 (21,82; 62,49)	0,0006
<i>Endpoints</i> secundários					
Primeiro episódio de PAC pneumocócica causada pelos serotipos da vacina NB/NI¹ confirmada	93	33	60	45,00 (14,21; 65,31)	0,0067
Primeiro episódio de VT-DIP²	35	7	28	75,00 (41,06; 90,87)	0,0005
¹ NB/NI – não bacteriémica/não invasiva					
² VT-DIP – doença invasiva pneumocócica causada pelos serotipos da vacina					

A duração da eficácia protetora contra um primeiro episódio de PAC pneumocócica causada pelos serotipos da vacina, PAC pneumocócica NB/NI causada pelos serotipos da vacina e DIP causada pelos serotipos da vacina manteve-se ao longo do estudo de 4 anos.

O estudo não foi concebido para demonstrar eficácia em subgrupos, e o número de indivíduos com idade igual ou superior a 85 anos não foi suficiente para demonstrar a eficácia neste grupo etário.

Uma análise *post-hoc* foi utilizada para estimar os seguintes resultados de saúde pública para a PAC clínica (conforme definido no estudo CAPiTA e com base em resultados clínicos independentemente da existência de infiltrados radiológicos ou confirmação etiológica): eficácia da vacina (EV), redução da taxa de incidência (IRR) e número necessário para vacinar (NNV) (Tabela 6).

A IRR, também referida como incidência de doença prevenível por vacinação, é o número de casos de doença prevenível por vacinação por 100.000 pessoas-ano de observação.

Na Tabela 6, o NNV é uma medida que quantifica o número de pessoas que devem ser vacinadas para evitar um caso clínico de PAC.

Tabela 6: Eficácia da vacina (EV) contra a PAC clínica*							
	Episódios		Eficácia da vacina ¹ % (IC de 95%) (valor p unilateral)	Incidência por 100.000 pessoas-ano de observação (PYO)		Redução da taxa de incidência ² (IC de 95%)	Número necessário para vacinar ³
	Prevenar 13	Placebo		Prevenar 13	Placebo		
Análise de todos os episódios	1375	1495	8,1 (-0,6; 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3; 149,6)	277
Análise dos primeiros episódios	1126	1214	7,3 (-0,4; 14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7; 108,7)	378

* Doentes com, pelo menos, 2 dos seguintes critérios: tosse; expectoração purulenta, temperatura > 38°C ou < 36,1°C; pneumonia (resultados obtidos por auscultação); leucocitose; valor da proteína C-reativa > 3 vezes o limite superior normal; hipoxemia com uma pressão parcial de oxigênio < 60 mmHg ao respirar ar ambiente.

¹ Foi utilizado um modelo de regressão de Poisson com efeitos aleatórios para calcular a EV.

² Por 100.000 pessoas-ano de observação. A IRR é calculada como a incidência do grupo que recebeu placebo menos a incidência do grupo que recebeu a vacina, e foi matematicamente equivalente à EV × incidência do grupo placebo.

³ Com base numa duração de proteção de 5 anos. O NNV não é uma taxa, indicando antes o número de casos evitados num determinado número de pessoas vacinadas. O NNV também considera a duração do ensaio ou a duração de proteção e é calculado como 1 dividido pelo produto da IRR e da duração de proteção (ou duração do ensaio) [= 1/(IRR × duração)].

Estudos de imunogenicidade em adultos com idade igual ou superior a 18 anos e em idosos

Em adultos não foi definido um limite de concentração de anticorpos IgG antipolissacáridos pneumocócicos específicos de serotipo associado a proteção. Em todos os ensaios clínicos de referência, foi utilizado, como alternativa, um ensaio de opsonofagocitose específico de serotipo (OPA), para avaliar a potencial eficácia contra doença invasiva pneumocócica e pneumonia. Foram calculados os títulos médios geométricos (TMG) dos anticorpos funcionais OPA, medidos 1 mês após cada vacinação. Os títulos de anticorpos OPA foram expressos como o recíproco da diluição sérica mais elevada que reduz a sobrevivência do pneumococos em pelo menos 50%.

Os ensaios de referência de Prevenar 13 foram desenhados para avaliar se as respostas dos anticorpos funcionais OPA, um mês após a administração da vacina, são não inferiores para os 13 serotipos, e superiores para alguns dos 12 serotipos em comum com a vacina licenciada pneumocócica polissacárida 23-valente [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F]. A resposta ao serotipo 6A, incluído apenas em Prevenar 13, foi avaliada através da demonstração de um aumento do título específico OPA, 4 vezes superior aos níveis de pré-imunização.

Foram realizados cinco ensaios clínicos na Europa e nos EUA, para avaliar a imunogenicidade de Prevenar 13, em diferentes grupos etários com idades a variar entre os 18-95 anos. Atualmente, os ensaios clínicos com Prevenar 13 fornecem dados de imunogenicidade em adultos de idade igual ou superior a 18 anos, incluindo adultos de idade igual ou superior a 65 anos anteriormente vacinados com uma ou mais doses da vacina pneumocócica polissacárida 23-valente, pelo menos, nos 5 anos anteriores ao recrutamento. Cada ensaio incluiu adultos saudáveis e adultos imunocompetentes, com condições subjacentes estáveis, conhecidas por predispor os indivíduos a infeções pneumocócicas (i.e., doença cardiovascular crónica, doença pulmonar crónica incluindo asma, doenças renais e diabetes *mellitus*, doença hepática crónica incluindo doença hepática alcoólica), e adultos com fatores de risco, tais como tabagismo e consumo excessivo de álcool.

A imunogenicidade e a segurança de Prevenar 13, foram demonstradas em adultos com idade igual ou superior a 18 anos, incluindo naqueles anteriormente vacinados com uma vacina pneumocócica polissacárida.

Adultos não vacinados anteriormente com a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente

Num ensaio de comparação direta, realizado em adultos com 60-64 anos de idade, os participantes receberam uma dose única de Prevenar 13 ou de vacina pneumocócica polissacárida 23-valente. No mesmo estudo, um outro grupo de adultos com 50-59 anos de idade e um outro grupo de adultos com 18-49 anos de idade receberam uma dose única de Prevenar 13.

A Tabela 7 compara os TMG OPA, 1 mês após a dose, em adultos com 60-64 anos de idade vacinados com uma dose única de Prevenar 13 ou de vacina pneumocócica polissacárida 23-valente, e em adultos com 50-59 anos de idade vacinados com uma dose única de Prevenar 13.

Tabela 7: TMG OPA em adultos com 60-64 anos de idade vacinados com Prevenar 13 ou vacina pneumocócica polissacárida 23-valente (VPP23) e em adultos com 50-59 anos de idade vacinados com Prevenar 13^{a,b,c}							
	Prevenar 13	Prevenar 13	VPP23	Prevenar 13		Prevenar 13 em relação à	
	50-59 Anos	60-64 Anos	60-64 Anos	50-59 em relação a		VPP23,	
	N=350-384	N=359-404	N=367-402	60-64 anos		60-64 Anos	
Serotipo	TMG	TMG	TMG	RMG	(IC 95%)	RMG	(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)

^a Não-inferioridade, definida como o limite inferior das duas extremidades do IC a 95% para o RMG (Rácio Médio Geométrico), superior a 0,5.
^b Resposta superior estatisticamente significativa, definida como o limite inferior das duas extremidades do IC a 95% para o RMG, superior a 1.
^c Para o serotipo 6A[†], incluído apenas em Prevenar 13, resposta superior estatisticamente significativa, definida como o limite inferior das duas extremidades do IC a 95% para o RMG superior a 2.

Em adultos com 60-64 anos de idade, para os doze serotipos comuns a ambas as vacinas, os TMG OPA com Prevenar 13 foram não inferiores aos TMG OPA induzidos pela vacina pneumocócica polissacárida 23-valente. Para 9 serotipos, observou-se uma superioridade estatisticamente significativa dos títulos de anticorpos OPA nos adultos aos quais foi administrado Prevenar 13.

Em adultos com 50-59 anos de idade, os TMG OPA para todos os 13 serotipos de Prevenar 13 foram não inferiores às respostas com Prevenar 13 em adultos com 60-64 anos de idade. Para 9 serotipos, as respostas imunitárias estavam relacionadas com a idade, apresentando os adultos do grupo com 50-59 anos uma resposta superior estatisticamente significativa à dos adultos com 60-64 anos de idade.

Em todos os adultos ≥ 50 anos vacinados com uma dose única de Prevenar 13, os títulos de anticorpos OPA para o serotipo 6A foram significativamente superiores do que os dos adultos ≥ 60 anos vacinados com uma dose única da vacina pneumocócica polissacárida 23-valente.

Um ano após a vacinação com Prevenar 13, os títulos de anticorpos OPA tinham diminuído, em comparação com o mês após a vacinação, contudo, em todos os serotipos os títulos de anticorpos OPA permaneceram mais elevados que os níveis na linha basal:

	Níveis dos TMG OPA na linha basal	Níveis dos TMG OPA um ano após Prevenir 13
Adultos com 50-59 anos não vacinados anteriormente com a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente	5 a 45	20 a 1234
Adultos 60-64 anos não vacinados anteriormente com a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente	5 a 37	19 a 733

A Tabela 8 mostra os TMG OPA 1 mês após uma dose única de Prevenir 13 em adultos com 18-49 anos de idade, em comparação com adultos com 60-64 anos de idade.

Tabela 8: TMG OPA em adultos com 18-49 e 60-64 anos de idade vacinados com Prevenir 13^{a,b}				
	18-49 anos N=836-866	60-64 anos N=359-404	18-49 anos em relação a 60-64 anos	
Serotipo	TMG^b	TMG^b	RMG	(IC 95%^c)
1	353	146	2,4	(2,03; 2,87)
3	91	93	1,0	(0,84; 1,13)
4	4747	2062	2,3	(1,92; 2,76)
5	386	199	1,9	(1,55; 2,42)
6A	5746	2593	2,2	(1,84; 2,67)
6B	9813	1984	4,9	(4,13; 5,93)
7F	3249	1120	2,9	(2,41; 3,49)
9V	3339	1164	2,9	(2,34; 3,52)
14	2983	612	4,9	(4,01; 5,93)
18C	3989	1726	2,3	(1,91; 2,79)
19A	1580	682	2,3	(2,02; 2,66)
19F	1533	517	3,0	(2,44; 3,60)
23F	1570	375	4,2	(3,31; 5,31)

^a Não-inferioridade, definida como o limite inferior das duas extremidades do IC a 95% para o RMG (Rácio Médio Geométrico), superior a 0,5.

^b Resposta superior estatisticamente significativa, definida como o limite inferior das duas extremidades do IC a 95% para o RMG, superior a 1.

^c Os intervalos de confiança (IC) do rácio são retrotransformações de um intervalo de confiança com base na distribuição t de Student para a média de diferenças dos logaritmos das medidas.

Em adultos com 18-49 anos de idade, os TMG OPA para todos os 13 serotipos de Prevenir 13 foram não inferiores às respostas com Prevenir 13 em adultos com 60-64 anos de idade.

Um ano após a vacinação com Prevenir 13, os títulos de anticorpos OPA tinham diminuído, em comparação com o mês após a vacinação; contudo, em todos os serotipos, os títulos de anticorpos OPA permaneceram mais elevados que os níveis na linh basal:

	Níveis dos TMG OPA na linha basal	Níveis dos TMG OPA um ano após Prevenir 13
Adultos com 18-49 anos não vacinados anteriormente com a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente	5 a 186	23 a 2948

Adultos vacinados anteriormente com a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente

As respostas imunitárias a Prevenir 13 e à vacina pneumocócica polissacárida 23-valente foram comparadas, num ensaio direto, em adultos ≥ 70 anos, que tinham recebido uma dose única de vacina pneumocócica polissacárida, pelo menos, nos 5 anos anteriores a este estudo.

A Tabela 9 compara os TMG OPA, 1 mês após a dose, em adultos ≥ 70 anos anteriormente vacinados com a vacina pneumocócica polissacárida e que receberam uma dose única de Prevenar 13 ou de vacina pneumocócica polissacárida 23-valente.

Tabela 9 – TMG OPA em adultos de idade ≥ 70 anos vacinados com a vacina pneumocócica polissacárida, que receberam Prevenar 13 ou vacina pneumocócica polissacárida 23-valente (VPP23)^{a,b,c}				
	Prevenar 13 N=400-426	VPP23 N=395-445	TMG OPA de Prevenar 13 em relação à VPP23	
Serotipo	TMG OPA	TMG OPA	RMG	(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)

^a Não-inferioridade, definida como o limite inferior das duas extremidades do IC a 95% para o RMG (Rácio Médio Geométrico) superior a 0,5.
^b Resposta superior estatisticamente significativa, definida como o limite inferior das duas extremidades do IC a 95% para o RMG superior a 1.
^c Para o serotipo 6A[†], incluído apenas em Prevenar 13, resposta estatisticamente significativa, definida como o limite inferior das duas extremidades do IC a 95% para o RMG superior a 2.

Em adultos vacinados com a vacina pneumocócica polissacárida pelo menos 5 anos antes do ensaio clínico, a resposta dos TMG OPA com Prevenar 13 foi não inferior à da vacina pneumocócica polissacárida 23-valente para os 12 serotipos em comum. Neste estudo, foi ainda demonstrado que os TMG OPA apresentavam uma superioridade estatisticamente significativa para 10 dos 12 serotipos em comum. As respostas imunitárias ao serotipo 6A, após a vacinação com Prevenar 13, apresentavam uma superioridade estatisticamente significativa comparativamente com a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente.

Um ano após a vacinação com Prevenar 13, em adultos com idade igual ou superior a 70 anos, vacinados com a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente pelo menos 5 anos antes da entrada no estudo, os títulos de anticorpos OPA tinham diminuído, em comparação com o mês após a vacinação, contudo, para todos os serotipos, os títulos de anticorpos OPA permaneciam mais elevados que os níveis na linha basal:

	Níveis dos TMG OPA na linha basal	Níveis dos TMG OPA um ano após Prevenar 13
Adultos ≥ 70 anos vacinados com a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente pelo menos nos 5 anos anteriores	9 a 122	18 a 381

Respostas imunitárias em Populações Especiais

Os indivíduos com as condições descritas abaixo apresentam um maior risco de doença pneumocócica. A relevância clínica dos níveis de anticorpos induzidos por Prevenar 13 nestas populações especiais é desconhecida.

Doença de células falciformes

Foi realizado um estudo aberto, de braço único em França, Itália, Reino Unido, Estados Unidos, Líbano, Egito e Arábia Saudita com 2 doses de Prevenar 13, administradas com um intervalo de 6 meses, em 158 crianças e adolescentes ≥ 6 a < 18 anos de idade com doença de células falciformes, e que tinham sido previamente vacinados com uma ou mais doses de vacina pneumocócica polissacárida 23-valente, pelo menos 6 meses antes da entrada no estudo. Após a primeira vacinação, Prevenar 13 induziu níveis de anticorpos medidos por CMGs de IgG e TMGs OPA que foram, do ponto de vista estatístico, significativamente superiores aos níveis anteriores à vacinação. Após a segunda dose, as respostas imunitárias mostraram-se comparáveis às obtidas após a primeira dose. Um ano após a segunda dose, os níveis de anticorpos medidos por CMGs de IgG e TMGs OPA foram superiores aos níveis anteriores à primeira dose de Prevenar 13, com exceção dos CMGs de IgG para os serotipos 3 e 5, que foram numericamente semelhantes.

Dados de imunogenicidade adicionais para Prevenar (7-valente): crianças com doença de células falciformes

A imunogenicidade de Prevenar foi investigada num estudo aberto, multicêntrico em 49 lactentes com doença de células falciformes. As crianças foram vacinadas com Prevenar (3 doses com um intervalo de um mês a partir dos 2 meses de idade), 46 destas crianças também receberam uma vacina pneumocócica polissacárida 23-valente aos 15-18 meses de idade. Após a imunização primária, 95,6% destes indivíduos apresentaram níveis de anticorpos de pelo menos $0,35 \mu\text{g/ml}$ para todos os sete serotipos de Prevenar. Foi observado um aumento significativo nas concentrações de anticorpos contra os sete serotipos após a vacinação polissacárida, o que sugere que a memória imunológica foi bem estabelecida.

Infeção por VIH

Crianças e adultos não vacinados anteriormente com uma vacina pneumocócica

Crianças e adultos infetados com VIH com $\text{CD4} \geq 200$ células/ μl (média de 717,0 células/ μl), carga viral < 50.000 cópias/ml (média de 2090,0 cópias/ml), sem doenças ativas relacionadas com SIDA e que não foram previamente vacinados com uma vacina pneumocócica receberam 3 doses de Prevenar 13. Segundo as recomendações gerais, foi administrada, posteriormente, uma dose única da vacina pneumocócica polissacárida 23-valente. As vacinas foram administradas com intervalos de 1 mês. Foram avaliadas as respostas imunitárias em 259-270 indivíduos elegíveis aproximadamente 1 mês após cada dose da vacina. Após a primeira dose, Prevenar 13 induziu níveis de anticorpos medidos por CMGs de IgG e TMGs OPA que foram, do ponto de vista estatístico, significativamente superiores aos níveis anteriores à vacinação. Após a segunda e terceira dose de Prevenar 13, as respostas imunitárias foram comparáveis ou superiores às obtidas após a primeira dose.

Adultos vacinados anteriormente com a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente

Adultos ≥ 18 anos de idade infetados com VIH com $\text{CD4} \geq 200$ células/ μl (média de 609,1 células/ μl) e carga viral < 50.000 cópias/ml (média de 330,6 cópias/ml), sem doenças ativas relacionadas com SIDA e que foram previamente vacinados com vacina pneumocócica polissacárida 23-valente administrada pelo menos 6 meses antes da entrada no estudo receberam 3 doses de Prevenar 13, no momento de entrada no estudo e 6 e 12 meses após a primeira dose de Prevenar 13. Foram avaliadas as respostas imunitárias em 231-255 indivíduos elegíveis aproximadamente 1 mês após cada dose de Prevenar 13. Após a primeira dose, Prevenar 13 induziu níveis de anticorpos medidos por CMGs de IgG e TMGs OPA que foram, do ponto de vista estatístico, significativamente superiores aos níveis anteriores à vacinação. Após a segunda e terceira dose de Prevenar 13, as respostas imunitárias foram comparáveis ou superiores às obtidas após a primeira dose. No estudo, 162 participantes tinham recebido, anteriormente uma dose da vacina pneumocócica polissacárida 23-valente, 143 participantes tinham recebido anteriormente duas doses da vacina polissacárida 23-valente e 26 participantes mais de duas doses de vacina polissacárida 23 valente. Os participantes que receberam duas ou mais doses anteriores de vacina pneumocócica polissacárida 23-valente apresentaram uma resposta imunitária semelhante à dos indivíduos que receberam uma única dose anterior.

Transplante de células estaminais hematopoiéticas

Crianças e adultos com um transplante alogênico de células estaminais hematopoiéticas aos ≥ 2 anos de idade com remissão hematológica completa da doença subjacente ou com uma remissão parcial muito boa no caso do linfoma e mieloma receberam três doses de Prevenar 13 com um intervalo de pelo menos 1 mês entre cada dose. A primeira dose foi administrada 3 a 6 meses após o transplante. A quarta dose (reforço) de Prevenar 13 foi administrada 6 meses após a terceira dose. Segundo as recomendações gerais, foi administrada, 1 mês após a quarta dose de Prevenar 13, uma dose única da vacina pneumocócica polissacárida 23-valente. Foram avaliadas as respostas imunitárias medidas por CMGs de IgG em 168-211 indivíduos elegíveis aproximadamente 1 mês após a vacinação. Prevenar 13 induziu níveis de anticorpos superiores após cada dose de Prevenar 13. As respostas imunitárias após a quarta dose de Prevenar 13 foram significativamente superiores para todos os serotipos em comparação com após a terceira dose. Os títulos de anticorpos funcionais (títulos de anticorpos OPA) não foram medidos neste estudo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos revelaram não existirem riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única e repetida, tolerância local e toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio
Ácido succínico
Polissorbato 80
Água para preparações injetáveis

Para adjuvantes, ver secção 2.

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.

Prevenar 13 é estável a temperaturas até 25°C, durante 4 dias. No fim deste período, Prevenar 13 deve ser administrado ou eliminado. Esta informação destina-se a orientar os profissionais de saúde no caso de uma alteração temporária da temperatura recomendada.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Seringa pré-cheia (vidro tipo I) contendo 0,5 ml de suspensão injetável, com uma rolha no êmbolo (borracha de clorobutilo isenta de látex) e uma cápsula de proteção (borracha de bromobutilo isopreno isenta de látex).

Embalagens de 1, 10 e de 50, com ou sem agulhas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Durante o armazenamento, pode observar-se um depósito branco e sobrenadante claro. Tal não representa um sinal de deterioração.

A vacina deve ser bem agitada para se obter uma suspensão homogénea branca antes de eliminar o ar da seringa e deve ser inspecionada visualmente quanto à presença de partículas e/ou alteração do aspeto físico antes da administração. Não usar se o conteúdo se apresentar alterado.

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

Qualquer medicamento não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

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

EU/1/09/590/001
EU/1/09/590/002
EU/1/09/590/003
EU/1/09/590/004
EU/1/09/590/005
EU/1/09/590/006

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

Data da primeira autorização: 09 de dezembro de 2009

Data da última renovação: 18 de setembro de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Prevenar 13 suspensão injetável em frasco para injetáveis para dose única
Vacina pneumocócica polissacárida conjugada (13-valente, adsorvida)

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contém:

Polissacárido do serotipo 1 do pneumococos ¹	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 3 do pneumococos ¹	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 4 do pneumococos ¹	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 5 do pneumococos ¹	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 6A do pneumococos ¹	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 6B do pneumococos ¹	4,4 µg
Polissacárido do serotipo 7F do pneumococos ¹	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 9V do pneumococos ¹	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 14 do pneumococos ¹	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 18C do pneumococos ¹	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 19A do pneumococos ¹	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 19F do pneumococos ¹	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 23F do pneumococos ¹	2,2 µg

¹Conjugado com a proteína transportadora CRM₁₉₇, adsorvido em fosfato de alumínio.

1 dose (0,5 ml) contém aproximadamente 32 µg de proteína transportadora CRM₁₉₇ e 0,125 mg de alumínio.

Excipientes com efeito conhecido

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injetável em frasco para injetáveis para dose única.
A vacina é uma suspensão branca homogénea.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Imunização ativa para a prevenção de doença invasiva, pneumonia e otite média aguda causada por *Streptococcus pneumoniae*, em lactentes, crianças e adolescentes desde as 6 semanas até aos 17 anos de idade.

Imunização ativa para a prevenção de doença invasiva e pneumonia causada por *Streptococcus pneumoniae* em adultos de idade igual ou superior a 18 anos e em idosos.

Relativamente à informação sobre a proteção contra serotipos pneumocócicos específicos, ver secções 4.4 e 5.1.

A utilização de Prevenar 13 deve ser estabelecida com base em recomendações oficiais que tenham em consideração o risco de doença invasiva e pneumonia nos diferentes grupos etários, comorbilidades subjacentes, bem como a variabilidade epidemiológica dos serotipos em diferentes zonas geográficas.

4.2 Posologia e modo de administração

Os esquemas de imunização com Prevenar 13 devem basear-se em recomendações oficiais.

Posologia

Lactentes e crianças das 6 semanas aos 5 anos de idade

Recomenda-se que as crianças que efetuarem a primeira dose de Prevenar 13 completem o esquema de vacinação com Prevenar 13.

Lactentes com 6 semanas-6 meses de idade

Série de imunização primária de três doses

A série de imunização recomendada consiste em quatro doses de 0,5 ml cada. A série de imunização primária em lactentes consiste na administração de três doses, com início normalmente aos 2 meses de idade e com um intervalo de pelo menos 1 mês entre cada dose. A primeira dose pode ser administrada a partir das seis semanas de idade. Recomenda-se a administração da quarta dose (reforço) entre os 11 e os 15 meses de idade.

Série de imunização primária de duas doses

Em alternativa, quando Prevenar 13 é administrado como parte de um programa de imunização de rotina em lactentes, pode ser considerado um esquema de imunização de três doses de 0,5 ml cada. A primeira dose pode ser administrada a partir dos 2 meses de idade, seguida de uma segunda dose 2 meses mais tarde. Recomenda-se a administração da terceira dose (reforço) entre os 11 e os 15 meses de idade (ver secção 5.1).

Lactentes pré-termo (<37 semanas de gestação)

Nos lactentes pré-termo, a série de imunização recomendada consiste em quatro doses de 0,5 ml cada. A série de imunização primária em lactentes consiste na administração de três doses, com início aos 2 meses de idade e um intervalo de pelo menos 1 mês entre cada dose. A primeira dose pode ser administrada a partir das seis semanas de idade. Recomenda-se a administração da quarta dose (reforço) entre os 11 e os 15 meses de idade (ver secções 4.4 e 5.1).

Lactentes e crianças não vacinados com ≥ 7 meses de idade

Lactentes com 7-11 meses de idade

Duas doses de 0,5 ml cada, com um intervalo de pelo menos 1 mês entre as doses. Recomenda-se uma terceira dose no segundo ano de vida.

Crianças com 12-23 meses de idade

Duas doses de 0,5 ml cada, com um intervalo de pelo menos 2 meses entre as doses (ver secção 5.1).

Crianças e adolescentes com 2-17 anos de idade

Uma dose única de 0,5 ml.

Esquemas de imunização com Prevenar 13 em lactentes e crianças vacinados anteriormente com Prevenar (7-valente) (serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F do *Streptococcus pneumoniae*)
Prevenar 13 contém os mesmos 7 serotipos incluídos em Prevenar e utiliza a mesma proteína transportadora CRM₁₉₇.

Os lactentes e crianças que iniciaram a imunização com Prevenar podem mudar para Prevenar 13 em qualquer ponto do esquema de vacinação.

Crianças Pequenas (12-59 meses) completamente imunizadas com Prevenar (7-valente)

Nas crianças pequenas consideradas completamente imunizadas com Prevenar (7-valente), deve ser administrada uma dose de 0,5 ml de Prevenar 13, para induzir uma resposta imunitária aos 6 serotipos adicionais. Esta dose de Prevenar 13 deve ser administrada, pelo menos, 8 semanas após a dose final de Prevenar (7-valente) (ver secção 5.1).

Crianças e adolescentes com 5-17 anos

Nas crianças entre os 5 e os 17 anos de idade pode ser administrada uma única dose de Prevenar 13, caso tenham sido anteriormente vacinadas com uma ou mais doses de Prevenar. Esta dose de Prevenar 13 deve ser administrada, pelo menos, 8 semanas após a dose final de Prevenar (7-valente) (ver secção 5.1).

Adultos com idade igual ou superior a 18 anos e idosos

Uma dose única.

A necessidade de revacinação com uma dose adicional de Prevenar 13 não foi estabelecida.

Independentemente de anteriormente ter sido vacinado com uma vacina pneumocócica, se a administração da vacina pneumocócica polissacárida 23-valente for considerada apropriada, Prevenar 13 deve ser administrado primeiro (ver secções 4.5 e 5.1).

Populações especiais

Os indivíduos com condições subjacentes que os predisponham a doença invasiva pneumocócica (tais como, doença de células falciformes ou infeção por VIH), incluindo indivíduos previamente vacinados com uma ou mais doses da vacina pneumocócica polissacárida 23-valente, podem receber pelo menos uma dose de Prevenar 13 (ver secção 5.1).

Em indivíduos que tenham sido sujeitos a um transplante de células estaminais hematopoiéticas, a série de imunização recomendada consiste em quatro doses de Prevenar 13, de 0,5 ml cada. A série de imunização primária consiste na administração de três doses, com início 3 a 6 meses após o transplante e com um intervalo de pelo menos 1 mês entre cada dose. Recomenda-se a administração da quarta dose (reforço) 6 meses após a terceira dose (ver secção 5.1).

Modo de administração

A vacina deve ser administrada por injeção intramuscular. Os locais de injeção preferenciais são a região anterolateral da coxa (músculo *vastus lateralis*) nos lactentes ou o músculo deltoide na porção superior do braço nas crianças e adultos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, ou ao toxoide diftérico.

Como acontece com outras vacinas, a administração de Prevenar 13 deve ser adiada em indivíduos com doença febril aguda grave. Contudo, a presença de uma infeção ligeira, como uma constipação, não deve causar o adiamento da vacinação.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Prevenar 13 não pode ser administrado por via intravascular.

Como acontece com todas as vacinas injetáveis, devem estar sempre disponíveis cuidados e tratamentos médicos adequados na eventualidade de ocorrer uma reação anafilática rara após a administração da vacina.

Esta vacina não deve ser administrada, por injeção intramuscular, a indivíduos com trombocitopenia ou qualquer alteração da coagulação suscetível de contraindicar a injeção intramuscular mas pode ser administrada por injeção subcutânea se os potenciais benefícios superarem claramente os riscos (ver secção 5.1).

Prevenar 13 confere proteção apenas contra os serotipos do *Streptococcus pneumoniae* incluídos na vacina e não confere proteção contra outros microrganismos causadores de doença invasiva, pneumonia ou otite média. Como acontece com qualquer vacina, Prevenar 13 pode não proteger da doença pneumocócica todos os indivíduos a quem seja administrado. Para obter as informações epidemiológicas mais recentes no seu país, deve consultar a(s) entidade(s) nacional(ais) responsável(is) pela vigilância do *Streptococcus pneumoniae*.

Indivíduos com alteração da resposta imunitária por utilização de terapêutica imunossupressora, deficiência genética, infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), ou outras causas, podem apresentar uma resposta imunológica diminuída à imunização ativa.

Estão disponíveis dados de segurança e imunogenicidade para um número limitado de indivíduos com doença de células falciformes, infeção por VIH ou transplante de células estaminais hematopoiéticas (ver secção 5.1). Os dados de segurança e imunogenicidade relativos a Prevenar 13, em indivíduos pertencentes a outros grupos específicos de doentes imunocomprometidos (p.ex. neoplasia maligna ou síndrome nefrótico) não estão disponíveis e a vacinação nestes grupos deve ser considerada caso a caso.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é essencialmente “isento de sódio”.

Lactentes e crianças das 6 semanas aos 5 anos de idade

Nos estudos clínicos, Prevenar 13 induziu uma resposta imunitária para os treze serotipos incluídos na vacina. A resposta imunitária para o serotipo 3 após a dose de reforço não aumentou acima dos níveis observados após a série de imunização primária em lactentes; desconhece-se a relevância clínica desta observação relativamente à indução de memória imunitária ao serotipo 3 (ver secção 5.1).

As proporções de indivíduos que responderam com a formação de anticorpos funcionais (títulos OPA $\geq 1:8$) para os serotipos 1, 3 e 5 foram elevadas. Contudo, os títulos médios geométricos de anticorpos OPA foram inferiores aos obtidos para cada um dos restantes serotipos adicionais da vacina; desconhece-se a relevância clínica desta observação na eficácia protetora (ver secção 5.1).

Dados limitados demonstraram que Prevenar 7-valente (série de imunização primária de três doses) induz uma resposta imunitária aceitável em lactentes com drepanocitose com um perfil de segurança semelhante ao observado em grupos sem alto risco (ver secção 5.1).

As crianças com menos de 2 anos de idade devem ser vacinadas com a série de vacinação de Prevenar 13 adequada em função da idade (ver secção 4.2). O uso da vacina pneumocócica conjugada não substitui o uso de vacinas pneumocócicas polissacáridas 23-valente em crianças com idade ≥ 2 anos e com condições (tais como drepanocitose, asplenia, infeção por VIH, doença crónica ou crianças imunocomprometidas) que as predispõem a um risco elevado de doença invasiva por *Streptococcus pneumoniae*. Sempre que for recomendado, as crianças de risco com idade ≥ 24 meses e previamente imunizadas com Prevenar 13, devem ser vacinadas com uma vacina pneumocócica polissacárida 23-valente. O intervalo entre a vacina pneumocócica conjugada 13-valente (Prevenar 13) e a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente não deve ser inferior a 8 semanas. Não estão

disponíveis dados que indiquem que a administração da vacina pneumocócica polissacárida 23-valente a crianças não vacinadas ou a crianças vacinadas com Prevenar 13 possa resultar numa resposta diminuída a novas doses de Prevenar 13.

Deve ser considerado o risco potencial para a ocorrência de apneia e a necessidade de monitorização respiratória durante 48-72 horas, quando se administra a série de imunização primária a lactentes muito prematuros (nascidos \leq 28 semanas de gestação) e particularmente naqueles com antecedentes de imaturidade respiratória. Como o benefício da vacinação é elevado neste grupo de lactentes, a vacinação não deve deixar de ser realizada, nem deve ser adiada.

Para os serotipos da vacina, é de esperar uma proteção contra a otite média inferior à proteção contra a doença invasiva. Como a otite média é causada por muitos organismos para além dos serotipos pneumocócicos incluídos na vacina, é de esperar uma proteção inferior contra todos os tipos de otite média (ver secção 5.1).

Quando Prevenar 13 é administrado concomitantemente com Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib), as taxas de reações febris são semelhantes às observadas com a administração concomitante de Prevenar (7-valente) e Infanrix hexa (ver secção 4.8). Observaram-se taxas de notificação mais elevadas de convulsões (com ou sem febre) e de episódios hipotónicos-hiporreativos (EHH) com a administração concomitante de Prevenar 13 e Infanrix hexa (ver secção 4.8).

O tratamento antipirético deve ser iniciado de acordo com as recomendações locais em crianças com doenças convulsivas ou antecedentes de convulsões febris e em todas as crianças que sejam vacinadas com Prevenar 13 em simultâneo com vacinas celulares contra a tosse convulsa.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Lactentes e crianças das 6 semanas aos 5 anos de idade

Prevenar 13 pode ser administrado em simultâneo com os seguintes antigénios vacinais, quer como vacinas monovalentes, quer combinadas: difteria, tétano, tosse convulsa acelular ou celular, *Haemophilus influenzae* do tipo b, poliomielite inativada, hepatite B (ver secção 4.4 para orientações sobre Infanrix hexa), meningocócica do serogrupo C, sarampo, papeira, rubéola, varicela e vacina para o rotavírus.

Prevenar 13 pode também ser administrado em simultâneo, entre os 12 e os 23 meses, com a vacina meningocócica polissacárida A, C, W e Y conjugada com o toxoide tetânico em crianças adequadamente vacinadas com Prevenar 13 (de acordo com as recomendações locais).

Os dados obtidos de um estudo clínico pós-comercialização, que avaliou o impacto da utilização profilática de antipiréticos (ibuprofeno e paracetamol) na resposta imunitária a Prevenar 13, sugerem que a administração de paracetamol concomitantemente, ou no próprio dia da vacinação, pode reduzir a resposta imunitária a Prevenar 13, após a série de imunização primária. As respostas à dose de reforço, administrada aos 12 meses, não foram afetadas. A relevância clínica desta observação é desconhecida.

Crianças e adolescentes entre os 6 e os 17 anos

Não estão atualmente disponíveis dados acerca da utilização concomitante com outras vacinas.

Adultos entre os 18 e os 49 anos

Não estão disponíveis dados acerca da utilização concomitante com outras vacinas.

Adultos com idade igual ou superior a 50 anos

Prevenar 13 pode ser administrado concomitantemente com a vacina trivalente inativada contra a gripe sazonal (TIV).

Em dois estudos realizados em adultos com idades entre os 50-59 e igual ou superior a 65 anos, foi demonstrado que Prevenar 13 pode ser administrado concomitantemente com a vacina trivalente inativada contra a gripe (TIV). As respostas a todos os três antígenos da TIV foram comparáveis à TIV administrada isoladamente ou concomitantemente com Prevenar 13.

Quando Prevenar 13 foi administrado concomitantemente com a TIV, as respostas imunitárias a Prevenar 13 foram inferiores, comparativamente com a administração isolada de Prevenar 13; no entanto, não se observou qualquer impacto a longo prazo nos níveis de anticorpos circulantes.

Num terceiro estudo que envolveu adultos com idades compreendidas entre os 50 e 93 anos demonstrou-se que Prevenar 13 pode ser administrado concomitantemente com a vacina tetravalente inativada contra a gripe sazonal (QIV). As respostas imunitárias às quatro estirpes da QIV foram não inferiores quando Prevenar 13 foi administrado concomitantemente com a QIV comparativamente com a administração isolada da QIV.

As respostas imunitárias a Prevenar 13 foram não inferiores quando Prevenar 13 foi administrado concomitantemente com a QIV comparativamente com a administração isolada de Prevenar 13. Tal como observado com a administração concomitante com vacinas trivalentes, as respostas imunitárias a alguns serotipos pneumocócicos foram inferiores quando ambas as vacinas foram administradas concomitantemente.

Não foi investigada a administração concomitante com outras vacinas.

As diferentes vacinas injetáveis devem ser sempre administradas em locais de vacinação diferentes.

A administração concomitante de Prevenar 13 com a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente não foi estudada. Em estudos clínicos, quando Prevenar 13 foi administrado um ano após a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente, a resposta imunitária foi inferior para todos os serotipos, em comparação com a administração de Prevenar 13 a participantes não imunizados anteriormente com a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente. A relevância clínica desta observação é desconhecida.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização da vacina pneumocócica conjugada 13-valente na mulher grávida. Assim, a utilização de Prevenar 13 deve ser evitada durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se a vacina pneumocócica conjugada 13-valente é excretada no leite humano.

Fertilidade

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Prevenar 13 sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, alguns dos efeitos mencionados na secção 4.8 “Efeitos indesejáveis” podem

afetar temporariamente a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

A análise das taxas de notificação pós-comercialização sugere um potencial aumento do risco de convulsões, com ou sem febre, e de EHH através da comparação dos grupos que notificaram a utilização de Prevenar 13 com Infanrix hexa com os grupos que notificaram a utilização apenas de Prevenar 13.

As reações adversas notificadas nos estudos clínicos ou da experiência pós-comercialização para todos os grupos etários encontram-se listadas nesta secção por classe de sistema de órgãos, por ordem decrescente de frequência e gravidade. A frequência é definida como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$), muito raras ($< 1/10.000$) e desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Lactentes e crianças das 6 semanas aos 5 anos de idade

A segurança da vacina foi avaliada em estudos clínicos controlados em que se administraram 14.267 doses a 4.429 lactentes saudáveis, a partir das 6 semanas de idade na primeira vacinação, e aos 11-16 meses de idade na dose de reforço. Em todos os estudos realizados em lactentes, Prevenar 13 foi coadministrado com as vacinas pediátricas de rotina (ver secção 4.5).

Foi também avaliada a segurança em 354 crianças não vacinadas anteriormente (dos 7 meses aos 5 anos de idade).

As reações adversas mais frequentemente notificadas em crianças entre as 6 semanas e os 5 anos de idade foram reações no local de vacinação, febre, irritabilidade, diminuição do apetite e aumento e/ou diminuição do sono.

Num estudo clínico em lactentes vacinados aos 2, 3 e 4 meses de idade, a taxa de notificação de febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ foi superior em lactentes que receberam Prevenar (7-valente) concomitantemente com Infanrix hexa (28,3% a 42,3%), do que em lactentes que receberam apenas Infanrix hexa (15,6% a 23,1%). Após uma dose de reforço aos 12 a 15 meses de idade, foi notificada febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ em 50,0% dos lactentes que receberam Prevenar (7-valente) e Infanrix hexa ao mesmo tempo, em comparação com 33,6% dos lactentes que receberam Infanrix hexa isolada.

Estas reações foram maioritariamente moderadas (inferior ou igual a 39°C) e transitórias.

Em crianças com mais de 12 meses de idade foi notificado um aumento das reações no local de vacinação, comparativamente com as taxas observadas em lactentes ao longo da série de imunização primária com Prevenar 13.

Reações adversas em estudos clínicos

Em estudos clínicos, o perfil de segurança de Prevenar 13 foi semelhante ao de Prevenar. As frequências seguintes baseiam-se nas reações adversas avaliadas em estudos clínicos com Prevenar 13:

Doenças do sistema imunitário:

Raras: Reações de hipersensibilidade incluindo edema da face, dispneia, broncospasmo

Doenças do sistema nervoso:

Pouco frequentes: Convulsões (incluindo convulsões febris)

Raras: Episódio hipotónico-hiporreativo

Doenças gastrointestinais:

Muito frequentes: Apetite diminuído

Frequentes: Vômito; diarreia

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Frequentes: Erupção cutânea
Pouco frequentes: Urticária ou erupção semelhante a urticária

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Muito frequentes: Pirexia; irritabilidade; eritema, induração/tumefação ou dor/sensibilidade ao toque no local de vacinação; sonolência; sono de má qualidade
Eritema ou induração/tumefação no local de vacinação de 2,5 cm-7,0 cm (após a dose de reforço e em crianças mais velhas [dos 2 aos 5 anos de idade])
Frequentes: Pirexia > 39°C; limitação dos movimentos no local de vacinação (devida a dor); eritema ou induração/tumefação no local de vacinação de 2,5 cm-7,0 cm (após a série primária em lactentes)
Pouco frequentes: Eritema, induração/tumefação > 7,0 cm no local de vacinação; choro

Reações adversas da experiência pós-comercialização com Prevenar 13

Apesar das reações adversas seguintes não terem sido observadas nos estudos clínicos com Prevenar 13, em lactentes e crianças, considera-se que se tratam de reações adversas de Prevenar 13 pois foram notificadas durante a experiência pós-comercialização. Dado que estas reações tiveram origem em notificações espontâneas, as frequências não puderam ser determinadas, sendo, por isso, consideradas como desconhecidas.

Doenças do sangue e do sistema linfático:

Linfadenopatia (localizada na região do local de vacinação)

Doenças do sistema imunitário:

Reações anafiláticas/ anafilactoides incluindo choque; angioedema

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Eritema multiforme

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Urticária no local de vacinação; dermatite no local de vacinação; prurido no local de vacinação; rubor

Informação adicional em populações especiais:

Apneia em lactentes muito prematuros (≤ 28 semanas de gestação) (ver secção 4.4).

Crianças e adolescentes entre os 6 e os 17 anos de idade

A segurança foi avaliada em 592 crianças (294 crianças entre os 5 e os 10 anos de idade previamente imunizadas com pelo menos uma dose de Prevenar e 298 crianças entre os 10 e os 17 anos de idade que não receberam previamente uma vacina pneumocócica).

Os acontecimentos adversos mais frequentes em crianças e adolescentes entre os 6 e os 17 anos de idade foram:

Doenças do sistema nervoso:

Frequentes: Cefaleias

Doenças gastrointestinais:

Muito frequentes: Apetite diminuído
Frequentes: Vômito; diarreia

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Frequentes: Erupção cutânea; urticária ou erupção semelhante a urticária

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Muito frequentes: Irritabilidade; eritema no local de vacinação; induração/tumefação ou dor/sensibilidade ao toque; sonolência; sono de má qualidade; sensibilidade no local de vacinação (incluindo limitação do movimento)

Frequentes: Pirexia

Podem também ser aplicáveis a este grupo etário outros acontecimentos adversos, observados anteriormente em lactentes e crianças entre as 6 semanas e os 5 anos de idade, e que não foram observados neste estudo, devido possivelmente ao tamanho reduzido da amostra.

Informações adicionais sobre populações especiais

As crianças e adolescentes com doença de células falciformes, infeção por VIH ou transplante de células estaminais hematopoiéticas apresentam frequências semelhantes de reações adversas, exceto para as cefaleias, vômito, diarreia, pirexia, fadiga, artralgia e mialgia, que foram muito frequentes.

Adultos com idade igual ou superior a 18 anos e idosos

A segurança foi avaliada em 7 ensaios clínicos, que incluíram 91.593 adultos, com idade entre os 18 e os 101 anos. Prevenar 13 foi administrado a 48.806 adultos; 2.616 (5,4%) com idade entre os 50 e os 64 anos, e 45.291 (92,8%) com idade igual ou superior a 65 anos. Um dos 7 ensaios incluiu um grupo de adultos (n=899) entre os 18 e os 49 anos que receberam Prevenar 13 e que não tinham sido vacinados anteriormente com a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente. Dos vacinados com Prevenar 13, 1.916 adultos tinham sido vacinados anteriormente com a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente, pelo menos 3 anos antes da vacinação do ensaio, e 46.890 não foram vacinados com a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente.

Uma tendência para uma menor frequência das reações adversas foi associada à idade mais avançada; os adultos com idade > 65 anos (independentemente de estarem ou não anteriormente vacinados com uma vacina pneumocócica) notificaram um menor número de reações adversas que os adultos mais jovens, sendo que as reações adversas foram geralmente mais frequentes nos adultos mais jovens, com idade entre os 18 e os 29 anos.

No geral, as categorias de frequência foram idênticas entre todos os grupos etários, à exceção do vômito que foi muito frequente ($\geq 1/10$) em adultos com idade entre os 18 e os 49 anos, e frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) em todos os outros grupos etários, e da pirexia que foi muito frequente em adultos com idade entre os 18 e os 29 anos, e frequente em todos os outros grupos etários. Dor/sensibilidade graves no local de vacinação e a limitação grave dos movimentos do braço foram muito frequentes em adultos com idade entre os 18 e os 39 anos, e frequentes em todos os outros grupos etários.

Reações adversas em estudos clínicos

Em 6 estudos, os acontecimentos sistémicos e as reações locais foram solicitados diariamente após cada vacinação durante 14 dias, e durante 7 dias no caso do sétimo estudo. As frequências seguintes são baseadas nas reações adversas avaliadas em estudos clínicos com Prevenar 13 realizados em adultos:

Doenças do metabolismo e da nutrição:

Muito frequentes: Apetite diminuído

Doenças do sistema nervoso:

Muito frequentes: Cefaleias

Doenças gastrointestinais:

Muito frequentes: Diarreia; vômito (em adultos com idade entre os 18 e os 49 anos)

Frequentes: Vômito (em adultos com idade igual ou superior a 50 anos)

Pouco frequentes: Náuseas

Doenças do sistema imunitário:

Pouco frequentes: Reações de hipersensibilidade incluindo edema da face, dispneia, broncospasmo

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Muito frequentes: Erupção cutânea

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Muito frequentes: Arrepios; fadiga; eritema no local de vacinação; induração/tumefação no local de vacinação; dor/sensibilidade no local de vacinação (dor/sensibilidade graves no local de vacinação muito frequente em adultos com idade entre os 18 e os 39 anos); limitação dos movimentos do braço (limitação grave dos movimentos do braço muito frequente em adultos com idade entre os 18 e os 39 anos)

Frequentes: Pirexia (muito frequente em adultos com idade entre os 18 e os 29 anos)

Pouco frequentes: Linfadenopatia localizada na região do local de vacinação

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

Muito frequentes: Artralgia; mialgia

No global, não se observaram diferenças significativas nas frequências de reações adversas, quando Prevenar 13 foi administrado a adultos anteriormente vacinados com a vacina pneumocócica polissacárida.

Informações adicionais sobre populações especiais

Adultos com infecção por VIH apresentam frequências semelhantes de reações adversas, exceto pirexia e vômito que foram muito frequentes e náuseas que foram frequentes.

Adultos com transplante de células estaminais hematopoiéticas apresentam frequências semelhantes de reações adversas, exceto pirexia e vômito que foram muito frequentes.

Observou-se uma maior frequência de algumas reações sistêmicas solicitadas, quando Prevenar 13 foi administrado concomitantemente com a vacina trivalente inativada contra a gripe (TIV), comparativamente com a administração de apenas TIV (cefaleia, arrepios, erupção cutânea, apetite diminuído, artralgias e mialgias) ou de apenas Prevenar 13 (cefaleia, fadiga, arrepios, apetite diminuído e artralgias).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem com Prevenar 13 é improvável dado que se apresenta como frasco para injetáveis para dose única. Contudo, em lactentes e crianças, foram notificados casos de sobredosagem com Prevenar 13 definidos como doses subsequentes administradas mais cedo que o recomendado relativamente à dose precedente. Em geral, os acontecimentos adversos notificados em casos de sobredosagem são consistentes com os notificados com as doses administradas de acordo com os esquemas posológicos pediátricos recomendados para Prevenar 13.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: vacinas, vacinas pneumocócicas, código ATC: J07AL02

Prevenar 13 contém os 7 polissacáridos capsulares pneumocócicos de Prevenar (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) e ainda 6 polissacáridos adicionais (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), todos conjugados com a proteína transportadora CRM₁₉₇.

Impacto da doença

Lactentes e crianças das 6 semanas aos 5 anos de idade

Com base na vigilância dos serotipos na Europa efetuada antes da introdução no mercado de Prevenar, estima-se que Prevenar 13 tenha uma cobertura de 73-100% (dependendo do país) dos serotipos responsáveis por doença invasiva pneumocócica (DIP) nas crianças com menos de 5 anos de idade. Neste grupo etário os serotipos 1, 3, 5, 6A, 7F e 19A são responsáveis por 15,6% a 59,7% de doença invasiva, dependendo do país, do período de tempo estudado e da utilização de Prevenar.

A otite média aguda (OMA) é uma doença frequente na infância, com diferentes etiologias. As bactérias podem ser responsáveis por 60-70% dos episódios clínicos de OMA. O *S. pneumoniae* é uma das causas mais frequentes de OMA bacteriana no mundo.

Estima-se que mais de 90% dos serotipos causadores de DIP resistente aos antimicrobianos sejam cobertos por Prevenar 13.

Crianças e adolescentes entre os 6 e os 17 anos de idade

Nas crianças e adolescentes entre os 6 e 17 anos de idade, a incidência de doença pneumocócica é baixa; no entanto, existe um maior risco de morbidade e mortalidade nos indivíduos com comorbilidades.

Adultos com idade igual ou superior a 18 anos e em idosos

A pneumonia é a condição clínica mais frequente da doença pneumocócica em adultos.

A incidência relatada de pneumonia adquirida na comunidade (PAC) e doença invasiva pneumocócica (DIP) na Europa varia em cada país, aumenta a partir dos 50 anos e é maior nos indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos. *S. pneumoniae* é a causa mais frequente de PAC e estima-se que seja responsável por aproximadamente 30% de todos os casos de PAC, com hospitalização de adultos em países desenvolvidos.

A pneumonia bacteriêmica (aproximadamente 80% da DIP em adultos), a bacteriemia sem foco e a meningite são as condições clínicas mais frequentes de DIP em adultos. Com base nos dados de vigilância, obtidos após a introdução de Prevenar e anteriores à introdução de Prevenar 13 nos programas de vacinação infantil, os serotipos pneumocócicos incluídos em Prevenar 13 podem ser responsáveis por, pelo menos, 50-76% (dependendo do país) da DIP em adultos.

O risco de PAC e DIP em adultos também aumenta com a existência de doenças crônicas subjacentes, especificamente, asplenia anatômica ou funcional, diabetes *mellitus*, asma, doença hepática, renal, pulmonar ou cardiovascular crônica, e é sobretudo maior em indivíduos imunossuprimidos, p. ex., com doenças hematológicas malignas ou infecção por VIH.

Estudos Clínicos sobre a Imunogenicidade de Prevenar 13 em lactentes, crianças e adolescentes

A eficácia protetora de Prevenar 13 contra a DIP não foi estudada. De acordo com a recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS), a avaliação da potencial eficácia contra a DIP em lactentes e crianças baseou-se na comparação das respostas imunitárias aos sete serotipos comuns partilhados

entre Prevenar 13 e Prevenar, para os quais se demonstrou eficácia protetora (para dados relativos à eficácia de Prevenar (7-valente) em lactentes e crianças, ver abaixo. Foram também avaliadas as respostas imunitárias aos 6 serotipos adicionais.

Respostas imunitárias após a série de imunização primária de três doses em lactentes

Realizaram-se estudos clínicos em diversos países Europeus e nos EUA utilizando vários esquemas de vacinação, incluindo dois estudos aleatorizados de não inferioridade (Alemanha com a série primária aos 2, 3, 4 meses [006] e EUA com a série primária aos 2, 4, 6 meses [004]). Nestes dois estudos, as respostas imunitárias pneumocócicas foram comparadas utilizando um conjunto de critérios de não inferioridade incluindo a percentagem de indivíduos com IgG séricas antipolissacáridos específicas de serotipo $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ um mês após a série primária e a comparação das concentrações médias geométricas (CMG por ELISA) de IgG; adicionalmente, compararam-se os títulos de anticorpos funcionais (OPA) entre indivíduos que efetuaram Prevenar 13 e Prevenar. Relativamente aos seis serotipos adicionais, estes valores foram comparados com a resposta mais baixa de entre os sete serotipos comuns nos indivíduos que efetuaram Prevenar.

No estudo 006, as comparações das respostas imunitárias de não inferioridade com base na proporção de lactentes que atingiram concentrações de IgG antipolissacáridos $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, são apresentadas na Tabela 1. Os resultados do estudo 004 foram semelhantes. A não inferioridade de Prevenar 13 (o limite inferior do IC de 95% para a diferença entre grupos na percentagem de respondedores a $0,35 \mu\text{g/ml}$ foi $> -10\%$) foi demonstrada para os 7 serotipos comuns, com exceção do serotipo 6B no estudo 006 e serotipos 6B e 9V no estudo 004, que não a atingiram por uma margem pequena. Os sete serotipos comuns atingiram os critérios predefinidos de não inferioridade relativamente às CMG de IgG por ELISA. Prevenar 13 induziu níveis comparáveis de anticorpos, se bem que ligeiramente mais baixos, para os 7 serotipos comuns, comparativamente com Prevenar. Desconhece-se a relevância clínica destas diferenças.

No estudo 006, a não inferioridade foi demonstrada para os 6 serotipos adicionais, com base na proporção de lactentes que atingiu concentrações de anticorpos $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ e na comparação das CMG de IgG por ELISA, e foi demonstrada em 5 dos 6 serotipos, com exceção do serotipo 3, no estudo 004. Para o serotipo 3, as percentagens de lactentes que efetuaram Prevenar 13 com IgG sérica $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ foram de 98,2% (estudo 006) e 63,5% (estudo 004).

Tabela 1: Comparação da proporção de indivíduos que atingem concentrações de anticorpos IgG antipolissacáridos pneumocócicos $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ após a 3ª dose da série de imunização em lactentes – estudo 006			
Serotipos	Prevenar 13 % (N=282-285)	Prevenar 7-valente % (N=277-279)	Diferença (IC 95%)
Serotipos de Prevenar 7-valente			
4	98,2	98,2	0,0 (-2,5; 2,6)
6B	77,5	87,1	-9,6 (-16,0; -3,3)
9V	98,6	96,4	2,2 (-0,4; 5,2)
14	98,9	97,5	1,5 (-0,9; 4,1)
18C	97,2	98,6	-1,4 (-4,2; 1,2)
19F	95,8	96,0	-0,3 (-3,8; 3,3)
23F	88,7	89,5	-0,8 (-6,0; 4,5)
Serotipos adicionais de Prevenar 13			
1	96,1	87,1*	9,1 (4,5; 13,9)
3	98,2	87,1	11,2 (7,0; 15,8)
5	93,0	87,1	5,9 (0,8; 11,1)
6A	91,9	87,1	4,8 (-0,3; 10,1)
7F	98,6	87,1	11,5 (7,4; 16,1)
19A	99,3	87,1	12,2 (8,3; 16,8)

* O serotipo de Prevenar com a taxa de resposta percentual mais baixa foi o 6B no estudo 006 (87,1%).

Prevenar 13 induziu anticorpos funcionais para os 13 serotipos da vacina nos estudos 004 e 006. Não houve diferenças entre os grupos na proporção de indivíduos com títulos OPA $\geq 1:8$ para os 7 serotipos comuns. Relativamente a cada um dos sete serotipos comuns, $> 96\%$ e $> 90\%$ dos indivíduos que efetuaram Prevenar 13 atingiram um título OPA $\geq 1:8$ um mês após as séries primárias nos estudos 006 e 004, respetivamente.

Para cada um dos 6 serotipos adicionais, Prevenar 13 induziu títulos OPA $\geq 1:8$ em 91,4% a 100% dos indivíduos vacinados um mês após as séries primárias nos estudos 004/006. Os títulos médios geométricos de anticorpos funcionais (OPA) para os serotipos 1, 3 e 5 foram mais baixos do que os títulos para cada um dos serotipos adicionais; desconhece-se a relevância clínica desta observação na eficácia protetora.

Respostas imunitárias após uma série de imunização primária de duas doses em lactentes

A imunogenicidade após duas doses em lactentes foi documentada em quatro estudos. A proporção de lactentes que atingiu concentrações de IgG antipolissacáridos capsulares pneumocócicos $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ um mês após a segunda dose foi de 79,6% a 98,5% para 11 dos 13 serotipos da vacina. Em todos os estudos que usaram um regime de 2, 4 meses, proporções mais baixas de crianças atingiram este limiar de concentração de anticorpos para os serotipos 6B (27,9% a 57,3%) e 23F (55,8% a 68,1%), comparativamente com 58,4% para o serotipo 6B e 68,6% para o 23F num estudo usando o regime de 3, 5 meses. Após a dose de reforço, obtiveram-se respostas imunitárias para todos os serotipos da vacina, incluindo o 6B e o 23F, consistentes com uma imunização primária adequada obtida com a série primária de duas doses. Num estudo no Reino Unido, as respostas de anticorpos funcionais (OPA) foram comparáveis em todos os serotipos, incluindo o 6B e o 23F, nos braços de Prevenar e Prevenar 13 após a série primária aos dois e quatro meses de idade e após a dose de reforço aos 12 meses de idade. Nos indivíduos que efetuaram Prevenar 13, a proporção de respondedores com títulos OPA $\geq 1:8$ foi pelo menos de 87% após a série primária, e pelo menos de 93% após a dose de reforço. Os títulos médios geométricos OPA para os serotipos 1, 3 e 5 foram mais baixos do que os títulos para cada um dos outros serotipos adicionais; desconhece-se a relevância clínica desta observação.

Respostas ao reforço após as séries de imunização primária de duas e de três doses em lactentes

Após a dose de reforço, as concentrações de anticorpos aumentaram a partir do nível de pré-reforço para os 13 serotipos. As concentrações de anticorpos pós-reforço foram mais elevadas para 12 serotipos do que as atingidas após as séries primárias em lactentes. Estas observações são consistentes com uma imunização primária adequada (indução de memória imunológica). A resposta imunitária ao serotipo 3 após a dose de reforço não aumentou acima dos níveis observados após as séries primárias em lactentes; desconhece-se a relevância clínica desta observação relativamente à indução de memória imunológica ao serotipo 3.

As respostas de anticorpos às doses de reforço após as séries primárias de duas ou três doses em lactentes foram comparáveis para os 13 serotipos da vacina.

Em crianças com idades entre os 7 meses e os 5 anos, os esquemas de imunização adequados à idade (como descrito na secção 4.2) resultam em níveis de respostas de anticorpos IgG antipolissacáridos capsulares para cada um dos 13 serotipos pelo menos comparáveis aos obtidos com as séries primárias de três doses em lactentes.

A persistência dos anticorpos e a memória imunológica foram avaliadas num estudo em crianças saudáveis que receberam uma dose única de Prevenar 13, pelo menos, 2 anos após terem sido previamente imunizadas com 4 doses de Prevenar, ou com uma série de imunização de 3 doses de Prevenar seguida de Prevenar 13 aos 12 meses de idade, ou com 4 doses de Prevenar 13.

Em crianças com aproximadamente 3,4 anos de idade, independentemente de história prévia de vacinação com Prevenar ou Prevenar 13, uma dose única de Prevenar 13 induziu uma resposta de

anticorpos robusta, quer para os 7 serotipos comuns, quer para os 6 serotipos adicionais de Prevenar 13.

Desde a introdução de Prevenar 7-valente em 2000, os dados de vigilância da doença pneumocócica não demonstraram que a imunidade induzida por Prevenar na infância tenha diminuído ao longo do tempo.

Lactentes pré-termo

A segurança e imunogenicidade de Prevenar 13 administrada aos 2, 3, 4 e 12 meses foram avaliadas em aproximadamente 100 lactentes prematuros (Idade Gestacional Estimada [IGE] média de 31 semanas; intervalo entre 26 e 36 semanas) e comparada com aproximadamente 100 lactentes de termo (IGE média de 39 semanas; intervalo entre 37 e 42 semanas).

As respostas imunitárias em lactentes pré-termo e de termo foram comparadas através da proporção de indivíduos que atingiram uma concentração de anticorpos ligantes IgG antipolissacáridos pneumocócicos $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ 1 mês após a série de imunização primária, sendo esta a abordagem utilizada nas comparações de imunogenicidade de Prevenar 13 com Prevenar de acordo com as recomendações da OMS.

Mais de 85% atingiram uma concentração de anticorpos ligantes IgG antipolissacáridos pneumocócicos $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ 1 mês após a série de imunização primária em lactentes, exceto para os serotipos 5 (71,7%), 6A (82,7%) e 6B (72,7%) no grupo pré-termo. Para estes 3 serotipos, a proporção de respondedores entre os lactentes pré-termo foi significativamente mais baixa do que nos lactentes de termo. Aproximadamente um mês após a dose de reforço, a proporção de indivíduos em cada grupo a atingir este limiar da concentração de anticorpos foi $>97\%$, exceto para o serotipo 3 (71% em lactentes pré-termo e 79% em lactentes de termo). Desconhece-se se a memória imunológica para todos os serotipos é induzida em lactentes pré-termo. Em geral, as CMG de IgG antisserotipo foram mais baixas para os lactentes pré-termo do que para os lactentes de termo.

Após a série de imunização primária em lactentes, os TMGs OPA em lactentes pré-termo foram semelhantes aos dos lactentes de termo exceto para o serotipo 5, que foi inferior nos lactentes pré-termo. Os TMGs OPA após a dose de reforço, relativamente aos observados após a série de imunização primária em lactentes, foram semelhantes ou inferiores para 4 serotipos (4, 14, 18C e 19F) e foram, do ponto de vista estatístico, significativamente superiores para 6 dos 13 serotipos (1, 3, 5, 7F, 9V e 19A) em lactentes pré-termo, em comparação com 10 dos 13 serotipos (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A e 23F) em lactentes de termo.

Crianças (12-59 meses) completamente imunizadas com Prevenar (7-valente)

Após a administração de uma dose única de Prevenar 13 a crianças (12-59 meses) consideradas completamente imunizadas com Prevenar (7-valente) (com série de imunização primária de 2 ou de 3 doses, seguida da dose de reforço), a proporção que alcançou níveis séricos de IgG $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ e títulos OPA $\geq 1:8$ foi, pelo menos, 90%. No entanto, 3 (serotipos 1, 5 e 6A) dos 6 serotipos adicionais demonstraram CMG de IgG e TMG OPA inferiores, quando comparados com crianças que receberam pelo menos uma dose prévia de Prevenar 13. A relevância clínica dos valores inferiores de CMG e TMG é atualmente desconhecida.

Crianças (12-23 meses) não vacinadas

Estudos em crianças (12-23 meses) não vacinadas com Prevenar (7-valente) demonstraram que são necessárias 2 doses para se atingir concentrações séricas de IgG para 6B e 23F semelhantes às induzidas pela série de imunização de 3 doses em lactentes.

Crianças e adolescentes entre os 5 e 17 anos

Num estudo aberto em 592 crianças e adolescentes saudáveis, incluindo indivíduos com asma (17,4%), que podem estar predispostos a infecção pneumocócica, Prevenar 13 induziu respostas imunitárias aos 13 serotipos. Foi administrada uma única dose de Prevenar 13 a crianças entre os 5 e os 10 anos de idade previamente vacinadas com pelo menos 1 dose de Prevenar, e a crianças e adolescentes entre os 10 e os 17 anos de idade que nunca tinham recebido uma vacina pneumocócica.

Tanto no grupo das crianças entre os 5 e os 10 anos como no grupo das crianças e adolescentes entre os 10 e os 17 anos, a resposta imunitária a Prevenar 13 foi não-inferior à de Prevenar para os 7 serotipos comuns e à resposta imunitária a Prevenar 13 para os 6 serotipos adicionais, após a quarta dose em crianças vacinadas aos 2, 4, 6 e 12-15 meses de idade, conforme aferido por medição da IgG sérica.

Nas crianças e adolescentes entre os 10 e os 17 anos de idade, os TMG OPA 1 mês após a vacinação demonstraram ser não-inferiores aos TMG OPA no grupo etário entre os 5 e os 10 anos para 12 dos 13 serotipos (com exceção do serotipo 3).

Respostas imunitárias após administração subcutânea

A administração subcutânea de Prevenar 13 foi avaliada num estudo não comparativo em 185 crianças e lactentes japoneses saudáveis que receberam 4 doses, aos 2, 4, 6 e 12-15 meses de idade. O estudo demonstrou que a segurança e a imunogenicidade foram, em geral, comparáveis com observações resultantes de estudos com administração intramuscular.

Efetividade de Prevenar 13

Doença Invasiva Pneumocócica

Dados publicados pelo Public Health England demonstraram que, em Inglaterra e no País de Gales, quatro anos após a introdução de Prevenar num esquema com série de imunização primária de duas doses em lactentes seguida de dose de reforço no segundo ano de vida, e com uma taxa de cobertura da vacina de 94%, verificou-se uma redução de 98% (IC 95%, 95; 99) da doença causada pelos 7 serotipos da vacina. Posteriormente, quatro anos após a transição para Prevenar_13, a diminuição adicional da incidência da DIP causada pelos 7 serotipos de Prevenar variou entre 76% nas crianças com menos de 2 anos de idade, e 91% nas crianças entre os 5 e os 14 anos de idade. As reduções específicas de serotipo para cada um dos 5 serotipos adicionais de Prevenar_13 (não se observaram casos de DIP por serotipo 5) por grupo etário são apresentadas na Tabela 2, e variaram entre 68% (serotipo 3) e 100% (serotipo 6A) em crianças com menos de 5 anos de idade. Foram também observadas diminuições significativas da incidência em crianças mais velhas, não vacinadas com Prevenar 13 (efeito indireto).

Tabela 2: Número de casos específicos por serotipo e diminuições na incidência da DIP em 2013/14 vs 2008/09-2009/10 (2008/10) por idade em Inglaterra e País de Gales									
	< 5 anos de idade			5 a 64 anos de idade			≥ 65 anos de idade		
	2008-10 [§]	2013/14 [§]	Diminuição da incidência % (IC 95%*)	2008-10 [§]	2013/14 [§]	Diminuição da incidência % (IC 95%*)	2008-10 [§]	2013/14 [§]	Diminuição da incidência % (IC 95%*)
Serotipos adicionais incluídos em Prevenir 13									
1	59 (54)	5 (5)	91% (98%; 68%)**	458 (382)	77 (71)	83% (88%; 74%)**	102 (89)	13 (13)	87% (94%; 72%)**
3	26 (24)	8 (8)	68% (89%; 6%)	178 (148)	73 (68)	59% (72%; 38%)**	256 (224)	143 (146)	44% (57%; 27%)**
6A	10 (9)	0 (0)	100% (100%; 62%)**	53 (44)	5 (5)	90% (97%; 56%)**	94 (82)	5 (5)	95% (99%; 81%)**
7F	90 (82)	8 (8)	91% (97%; 74%)**	430 (361)	160 (148)	63% (71%; 50%)**	173 (152)	75 (77)	56% (70%; 37%)**
19A	85 (77)	7 (7)	91% (97%; 75%)**	225 (191)	104 (97)	54% (65%; 32%)**	279 (246)	97 (99)	65% (75%; 53%)**
[§] Corrigido para a proporção de amostras serotipadas, idades em falta, denominador vs 2009/10, e tendência da doença invasiva pneumocócica total até 2009/10 (data após a qual não se aplicou qualquer correção de tendência). * IC 95% inflacionado de um intervalo de Poisson baseado na sobre dispersão de 2,1 observada na modelação de todos os dados de DIP pré-Prevenir de 2000-06. ** p < 0,005 para considerar o serotipo 6A onde p = 0,002									

Otite média (OM)

Um estudo publicado, realizado em Israel, com administração de um esquema com a série de imunização primária de 2 doses seguida de dose de reforço no segundo ano de vida, documentou o impacto de Prevenir 13 na OM num sistema de vigilância ativa baseado na população, com cultura de fluido do ouvido médio obtido por timpanocentese em crianças israelitas com menos de 2 anos de idade e com OM.

Após a introdução de Prevenir e, posteriormente de Prevenir_13, verificou-se uma redução na incidência de 2,1 para 0,1 casos por 1000 crianças (95%) causados pelos serotipos de Prevenir e serotipo 6A, e uma redução de 0,9 para 0,1 casos por 1000 crianças (89%) causados pelos serotipos adicionais 1, 3, 5, 7F e 19A incluídos em Prevenir 13. A incidência anual global de OM pneumocócica diminuiu de 9,6 para 2,1 casos por 1000 crianças (78%), entre julho de 2004 (antes da introdução de Prevenir) e junho de 2013 (após a introdução de Prevenir 13).

Pneumonia

Num estudo observacional multicêntrico realizado em França, em que se compararam os períodos antes e após a transição de Prevenir para Prevenir 13, verificou-se uma redução de 16% (de 2060 para 1725 casos) em todos os casos de pneumonia adquirida na comunidade (PAC) em crianças com idade entre 1 mês e 15 anos nos serviços de urgência. A diminuição dos casos de PAC com derrame pleural foi de 53% (de 167 para 79 casos) (p < 0,001) e a diminuição de casos de PAC pneumocócica

confirmados microbiologicamente foi de 63% (de 64 para 24 casos) ($p < 0,001$). Dois anos, após a introdução de Prevenar_13, o número total de casos de PAC causados pelos 6 serotipos adicionais de Prevenar 13 diminuiu de 27 para 7 isolados (74%).

A redução nos casos de pneumonia por todas as causas foi mais acentuada nas crianças mais jovens vacinadas, com uma diminuição de 31,8% (de 757 para 516 casos) e de 16,6% (de 833 para 695 casos) nos grupos etários com idade inferior a 2 anos e de 2 a 5 anos, respetivamente. A incidência nas crianças mais velhas, predominantemente crianças não vacinadas (> 5 anos), não se alterou durante o estudo.

Num sistema de vigilância contínua (2004 a 2013) que documenta o impacto de Prevenar e, posteriormente, de Prevenar 13 na PAC em crianças com menos de 5 anos no sul de Israel, com uma série de imunização primária de duas doses seguida de dose de reforço no segundo ano de vida, observou-se uma redução de 68% (IC 95%, 73; 61) das consultas de ambulatório, e de 32% (IC 95%, 39; 22) dos internamentos por PAC alveolar, comparando o período após a introdução de Prevenar 13 com o período anterior à introdução de Prevenar.

Efeito na colonização nasofaríngea

Num estudo de vigilância em França, em crianças com otite média aguda, foram avaliadas as alterações na colonização nasofaríngea (NF) dos serotipos pneumocócicos, após a introdução de Prevenar (7-valente), e posteriormente Prevenar 13. Prevenar 13 reduziu significativamente a colonização NF combinada dos 6 serotipos adicionais (e do serotipo 6C) e individualmente dos serotipos 6C, 7F, 19A, quando comparado com Prevenar. Foi igualmente observada uma redução na colonização do serotipo 3 (2,5% vs 1,1%; $p=0,1$). Não se observou colonização dos serotipos 1 e 5.

O efeito da vacina pneumocócica conjugada na colonização nasofaríngea foi estudado em Israel, num ensaio aleatorizado, em dupla ocultação, no qual os lactentes receberam Prevenar13 ou Prevenar (7-valente) aos 2, 4, 6 e 12 meses. Prevenar 13 reduziu significativamente a aquisição NF combinada, identificada *de novo*, dos 6 serotipos adicionais (e do serotipo 6C) e individualmente dos serotipos 1, 6A, 6C, 7F, 19A, quando comparado com Prevenar. Não se observou uma redução no serotipo 3 e para o serotipo 5 a colonização foi demasiado rara para se avaliar o impacto. Para 6 dos restantes 7 serotipos comuns, observaram-se taxas de aquisição NF semelhantes em ambos os grupos vacinados; para o serotipo 19F observou-se uma redução significativa.

Neste estudo foram documentadas reduções nos serotipos 19A, 19F e 6A do *S. pneumoniae* não sensíveis a vários antibióticos. As reduções variaram entre 34% e 62%, dependendo do serotipo e do antibiótico.

Eficácia protetora de Prevenar (vacina 7-valente) em lactentes e crianças

A eficácia de Prevenar 7-valente foi avaliada em dois estudos principais – o estudo Kaiser Permanente na Califórnia do Norte (NCKP) e o estudo Finlandês na Otite Média (FinOM). Ambos os estudos foram aleatorizados, em dupla ocultação, com controlo ativo, nos quais os lactentes foram aleatorizados para efetuar Prevenar ou a vacina controlo (NCKP, vacina meningocócica do serogrupo C conjugada com CRM [MnCC]; FinOM, vacina da hepatite B) em séries de quatro doses aos 2, 4, 6 e 12 - 15 meses de idade. Os resultados de eficácia destes estudos (na doença pneumocócica invasiva, pneumonia e otite média aguda) são apresentados abaixo (Tabela 3).

Tabela 3: Resumo de eficácia de Prevenar 7-valente¹			
Parâmetro	N	EV²	IC 95%
NCKP: DIP causada por serotipo da vacina ³	30.258	97%	85; 100
NCKP: Pneumonia clínica com radiografia torácica anormal	23.746	35%	4; 56
NCKP: Otite Média Aguda (OMA) ⁴	23.746		
Total de episódios		7%	4; 10
OMA recorrente (3 episódios em 6 meses, ou 4 episódios em 1 ano)		9%	3; 15
OMA recorrente (5 episódios em 6 meses, ou 6 episódios em 1 ano)		23%	7; 36
Inserção de tubo de timpanostomia		20%	2; 35
FinOM: OMA	1.662		
Total de episódios		6%	-4; 16
Total de OMA pneumocócica		34%	21; 45
OMA causada por serotipo da vacina		57%	44; 67
¹ Por protocolo			
² Eficácia da vacina			
³ outubro 1995 a 20 abril 1999			
⁴ outubro 1995 a 30 abril 1998			

Efetividade de Prevenar (7-valente)

A efetividade (efeitos direto e indireto) de Prevenar 7-valente contra a doença pneumocócica tem sido avaliada em programas de vacinação com séries de imunização primária de duas ou três doses, seguidas de dose de reforço (Tabela 4). Após a generalização do uso de Prevenar, a incidência de DIP tem sido reduzida substancialmente e de forma consistente.

Utilizando o método de rastreo, as estimativas de efetividade específica de serotipo da administração de 2 doses a lactentes com menos de 1 ano de idade no Reino Unido foram de 66% (-29, 91%) e 100% (25, 100%) para os serotipos 6B e 23F, respetivamente.

Tabela 4. Resumo da efetividade de Prevenar 7-valente na doença invasiva pneumocócica			
País (ano da introdução)	Esquema recomendado	Redução da doença, %	IC 95%
Reino Unido (Inglaterra & País de Gales) ¹ (2006)	2, 4, + 13 meses	<u>Serotipos da Vacina:</u> Duas doses a lactentes com menos de 1 ano de idade: 85%	49; 95%
EUA (2000)	2, 4, 6, +12-15 meses		
Crianças < 5 ²		Serotipos da Vacina: 98% Todos os serotipos: 77%	97; 99% 73; 79%
Indivíduos ≥ 65 ³		Serotipos da Vacina: 76% Todos os serotipos: 38%	NA NA
Canada (Quebec) ⁴ (2004)	2, 4, + 12 meses	Todos os serotipos: 73% <u>Serotipos da Vacina:</u> Série de 2 doses em lactentes: 99% Esquema completo: 100%	NA 92; 100% 82; 100%
¹ Crianças < 2 anos de idade. Efetividade da vacina calculada desde junho de 2008 (método de Broome).			
² Dados de 2005.			
³ Dados de 2004.			
⁴ Crianças < 5 anos de idade. Janeiro 2005 a dezembro 2007. Efetividade completa do esquema de rotina 2+1 ainda não disponível.			

Otite Média Aguda

A efetividade de Prevenar num esquema 3+1 foi também observada contra a otite média aguda e pneumonia desde a sua introdução num programa nacional de imunização. Numa avaliação retrospectiva de uma grande base de dados de seguros nos EUA, as consultas médicas por OMA foram reduzidas em 42,7% (IC 95%, 42,4-43,1%), e as prescrições para tratamento de OMA em 41,9%, em

crianças com menos de 2 anos de idade, comparativamente com a linha basal prévia à autorização de introdução no mercado da vacina (2004 vs. 1997-99). Numa análise semelhante, os internamentos e as consultas médicas em ambulatório devidas a pneumonia por todas as causas foram reduzidas em 52,4% e 41,1%, respetivamente. Para os acontecimentos especificamente identificados como pneumonia pneumocócica, as reduções observadas em internamentos e consultas em ambulatório foram de 57,6% e 46,9%, respetivamente, em crianças com menos de 2 anos de idade, comparativamente com a linha basal prévia à autorização de introdução no mercado da vacina (2004 vs. 1997-99). Apesar de não se poder inferir uma relação direta de causa e efeito, a partir de análises observacionais deste tipo, estes resultados sugerem que Prevenar desempenha um papel importante na redução do impacto das doenças das mucosas (OMA e pneumonia) na população alvo.

Estudo de eficácia em adultos com idade igual ou superior a 65 anos

A eficácia contra a DIP e a PAC pneumocócica causada pelos serotipos incluídos na vacina foi avaliada num estudo de larga escala, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo (Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults–CAPiTA) realizado na Holanda. 84.496 adultos com idade igual ou superior a 65 anos foram vacinados com uma dose única de Prevenar 13 ou placebo, numa aleatorização de 1:1.

O estudo CAPiTA incluiu voluntários com idade igual ou superior a 65 anos, cujas características demográficas e clínicas podem diferir das dos indivíduos que pretendem ser vacinados.

Um primeiro episódio de pneumonia confirmada por raio-X ao tórax, e com internamento, foi observado em cerca de 2% dessa população (n=1.814 doentes), dos quais 329 casos foram confirmados como PAC pneumocócica e 182 casos como PAC pneumocócica causada pelos serotipos da vacina nas populações *por-protocolo* e com intenção de tratar modificada (mITT).

A eficácia foi demonstrada para os *endpoints* primário e secundários na população *por-protocolo* (Tabela 5).

Tabela 5: Eficácia da vacina (EV) para os <i>endpoints</i> primário e secundário do estudo CAPiTA (população <i>por protocolo</i>)					
Endpoint de eficácia	Casos			EV (%) (IC de 95,2%)	Valor p
	Total	Grupo Prevenar 13	Grupo Placebo		
<i>Endpoint primário</i>					
Primeiro episódio de PAC pneumocócica causada pelos serotipos da vacina confirmada	139	49	90	45,56 (21,82; 62,49)	0,0006
<i>Endpoints secundários</i>					
Primeiro episódio de PAC pneumocócica causada pelos serotipos da vacina NB/NI¹ confirmada	93	33	60	45,00 (14,21; 65,31)	0,0067
Primeiro episódio de VT-DIP²	35	7	28	75,00 (41,06; 90,87)	0,0005
¹ NB/NI – não bacteriémica/não invasiva ² VT-DIP – doença invasiva pneumocócica causada pelos serotipos da vacina					

A duração da eficácia protetora contra um primeiro episódio de PAC pneumocócica causada pelos serotipos da vacina, PAC pneumocócica NB/NI causada pelos serotipos da vacina e DIP causada pelos serotipos da vacina manteve-se ao longo do estudo de 4 anos.

O estudo não foi concebido para demonstrar eficácia em subgrupos, e o número de indivíduos com

idade igual ou superior a 85 anos não foi suficiente para demonstrar a eficácia neste grupo etário.

Uma análise *post-hoc* foi utilizada para estimar os seguintes resultados de saúde pública para a PAC clínica (conforme definido no estudo CAPiTA e com base em resultados clínicos, independentemente da existência de infiltrados radiológicos ou confirmação etiológica): eficácia da vacina (EV), redução da taxa de incidência (IRR) e número necessário para vacinar (NNV) (Tabela 6).

A IRR, também referida como incidência de doença prevenível por vacinação, é o número de casos de doenças preveníveis por vacinação por 100.000 pessoas-ano de observação.

Na Tabela 6, o NNV é uma medida que quantifica o número de pessoas que devem ser vacinadas para evitar um caso clínico de PAC.

Tabela 6: Eficácia da vacina (EV) contra a PAC clínica*							
	Episódios		Eficácia da vacina ¹ % (IC de 95%) (valor p unilateral)	Incidência por 100.000 pessoas-ano de observação (PYO)		Redução da taxa de incidência ² (IC de 95%)	Número necessário para vacinar ³
	Prevenar 13	Placebo		Prevenar 13	Placebo		
Análise de todos os episódios	1375	1495	8,1 (-0,6; 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3; 149,6)	277
Análise de primeiros episódios	1126	1214	7,3 (-0,4; 14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7; 108,7)	378

* Doentes com, pelo menos, 2 dos seguintes critérios: tosse; expectoração purulenta, temperatura > 38°C ou < 36,1°C; pneumonia (resultados obtidos por auscultação); leucocitose; valor da proteína C-reativa > 3 vezes o limite superior normal; hipoxemia com uma pressão parcial de oxigênio < 60 mm Hg ao respirar ar ambiente.
¹ Foi utilizado um modelo de regressão de Poisson com efeitos aleatórios para calcular a EV.
² Por 100.000 pessoas-ano de observação. A IRR é calculada como a incidência do grupo que recebeu placebo menos a incidência do grupo que recebeu a vacina, e foi matematicamente equivalente à EV × incidência do grupo placebo.
³ Com base numa duração de proteção de 5 anos. O NNV não é uma taxa, indicando antes o número de casos evitados num determinado número de pessoas vacinadas. O NNV também considera a duração do ensaio ou a duração de proteção e é calculado como 1 dividido pelo produto da IRR e da duração de proteção (ou duração do ensaio) [= 1/(IRR × duração)].

Estudos de imunogenicidade em adultos com idade igual ou superior a 18 anos e em idosos

Em adultos não foi definido um limite de concentração de anticorpos IgG antipolissacáridos pneumocócicos específicos de serotipo associado a proteção. Em todos os ensaios clínicos de referência, foi utilizado, como alternativa, um ensaio de opsonofagocitose específico de serotipo (OPA), para avaliar a potencial eficácia contra doença invasiva pneumocócica e pneumonia. Foram calculados os títulos médios geométricos (TMG) dos anticorpos funcionais OPA, medidos 1 mês após cada vacinação. Os títulos de anticorpos OPA foram expressos como o recíproco da diluição sérica mais elevada que reduz a sobrevivência do pneumococos em pelo menos 50%.

Os ensaios de referência de Prevenar 13 foram desenhados para avaliar se as respostas dos anticorpos funcionais OPA, um mês após a administração da vacina, são não inferiores para os 13 serotipos, e superiores para alguns dos 12 serotipos em comum com a vacina licenciada pneumocócica polissacárida 23-valente [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F]. A resposta ao serotipo 6A, incluído apenas em Prevenar 13, foi avaliada através da demonstração de um aumento do título específico OPA, 4 vezes superior aos níveis de pré-imunização.

Foram realizados cinco ensaios clínicos na Europa e nos EUA, para avaliar a imunogenicidade de Prevenar 13, em diferentes grupos etários com idades a variar entre os 18-95 anos. Atualmente, os

ensaios clínicos com Prevenar 13 fornecem dados de imunogenicidade em adultos de idade igual ou superior a 18 anos, incluindo adultos de idade igual ou superior a 65 anos anteriormente vacinados com uma ou mais doses da vacina pneumocócica polissacárida 23-valente, pelo menos, nos 5 anos anteriores ao recrutamento. Cada ensaio incluiu adultos saudáveis e adultos imunocompetentes, com condições subjacentes estáveis, conhecidas por predispor os indivíduos a infecções pneumocócicas (i.e., doença cardiovascular crónica, doença pulmonar crónica incluindo asma, doenças renais e diabetes *mellitus*, doença hepática crónica incluindo doença hepática alcoólica), e adultos com fatores de risco, tais como tabagismo e consumo excessivo de álcool.

A imunogenicidade e a segurança de Prevenar 13, foram demonstradas em adultos com idade igual ou superior a 18 anos, incluindo naqueles anteriormente vacinados com uma vacina pneumocócica polissacárida.

Adultos não vacinados anteriormente com a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente

Num ensaio de comparação direta, realizado em adultos com 60-64 anos de idade, os participantes receberam uma dose única de Prevenar 13 ou de vacina pneumocócica polissacárida 23-valente. No mesmo estudo, um outro grupo de adultos com 50-59 anos de idade e um outro grupo de adultos com 18-49 anos de idade receberam uma dose única de Prevenar 13.

A Tabela 7 compara os TMG OPA, 1 mês após a dose, em adultos com 60-64 anos de idade vacinados com uma dose única de Prevenar 13 ou de vacina pneumocócica polissacárida 23-valente, e em adultos com 50-59 anos de idade vacinados com uma dose única de Prevenar 13.

Tabela 7: TMG OPA em adultos com 60-64 anos de idade vacinados com Prevenar 13 ou vacina pneumocócica polissacárida 23-valente (VPP23) e em adultos com 50-59 anos de idade vacinados com Prevenar 13^{a,b,c}							
	Prevenar 13	Prevenar 13	VPP23	Prevenar 13		Prevenar 13 em relação à	
	50-59 Anos	60-64 Anos	60-64 Anos	50-59 em relação a		VPP23,	
	N=350-384	N=359-404	N=367-402	60-64 anos		60-64 Anos	
Serotipo	TMG	TMG	TMG	RMG	(IC 95%)	RMG	(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)

^a Não-inferioridade, definida como o limite inferior das duas extremidades do IC a 95% para o RMG (Rácio Médio Geométrico), superior a 0,5.

^b Resposta superior estatisticamente significativa, definida como o limite inferior das duas extremidades do IC a 95% para o RMG, superior a 1.

^c Para o serotipo 6A[†], incluído apenas em Prevenar 13, resposta superior estatisticamente significativa, definida como o limite inferior das duas extremidades do IC a 95% para o RMG superior a 2.

Em adultos com 60-64 anos de idade, para os doze serotipos comuns a ambas as vacinas, os TMG OPA com Prevenar 13 foram não inferiores aos TMG OPA induzidos pela vacina pneumocócica polissacárida 23-valente. Para 9 serotipos, observou-se uma superioridade estatisticamente significativa dos títulos de anticorpos OPA nos adultos aos quais foi administrado Prevenar 13.

Em adultos com 50-59 anos de idade, os TMG OPA para todos os 13 serotipos de Prevenar 13 foram

não inferiores às respostas com Prevenar 13 em adultos com 60-64 anos de idade. Para 9 serotipos, as respostas imunitárias estavam relacionadas com a idade, apresentando os adultos do grupo com 50-59 anos uma resposta superior estatisticamente significativa à dos adultos com 60-64 anos de idade.

Em todos os adultos ≥ 50 anos vacinados com uma dose única de Prevenar 13, os títulos de anticorpos OPA para o serotipo 6A foram significativamente superiores do que os dos adultos ≥ 60 anos vacinados com uma dose única da vacina pneumocócica polissacárida 23-valente.

Um ano após a vacinação com Prevenar 13, os títulos de anticorpos OPA tinham diminuído, em comparação com o mês após a vacinação, contudo, em todos os serotipos os títulos de anticorpos OPA permaneceram mais elevados que os níveis na linha basal:

	Níveis dos TMG OPA na linha basal	Níveis dos TMG OPA um ano após Prevenar 13
Adultos com 50-59 anos não vacinados anteriormente com a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente	5 a 45	20 a 1234
Adultos 60-64 anos não vacinados anteriormente com a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente	5 a 37	19 a 733

A Tabela 8 mostra os TMG OPA 1 mês após uma dose única de Prevenar 13 em adultos com 18-49 anos de idade, em comparação com adultos com 60-64 anos de idade.

Tabela 8: TMG OPA em adultos com 18-49 e 60-64 anos de idade vacinados com Prevenar 13^{a,b}				
	18-49 anos N=836-866	60-64 anos N=359-404	18-49 anos em relação a 60-64 anos	
Serotipo	TMG ^b	TMG ^b	RMG	(IC 95% ^c)
1	353	146	2,4	(2,03; 2,87)
3	91	93	1,0	(0,84; 1,13)
4	4747	2062	2,3	(1,92; 2,76)
5	386	199	1,9	(1,55; 2,42)
6A	5746	2593	2,2	(1,84; 2,67)
6B	9813	1984	4,9	(4,13; 5,93)
7F	3249	1120	2,9	(2,41; 3,49)
9V	3339	1164	2,9	(2,34; 3,52)
14	2983	612	4,9	(4,01; 5,93)
18C	3989	1726	2,3	(1,91; 2,79)
19A	1580	682	2,3	(2,02; 2,66)
19F	1533	517	3,0	(2,44; 3,60)
23F	1570	375	4,2	(3,31; 5,31)

^a Não-inferioridade, definida como o limite inferior das duas extremidades do IC a 95% para o RMG (Rácio Médio Geométrico), superior a 0,5.

^b Resposta superior estatisticamente significativa, definida como o limite inferior das duas extremidades do IC a 95% para o RMG, superior a 1.

^c Os intervalos de confiança (IC) do rácio são retrotransformações de um intervalo de confiança com base na distribuição t de Student para a média de diferenças dos logaritmos das medidas.

Em adultos com 18-49 anos de idade, os TMG OPA para todos os 13 serotipos de Prevenar 13 foram não inferiores às respostas com Prevenar 13 em adultos com 60-64 anos de idade.

Um ano após a vacinação com Prevenar 13, os títulos de anticorpos OPA tinham diminuído, em comparação com o mês após a vacinação; contudo, em todos os serotipos, os títulos de anticorpos OPA permaneceram mais elevados que os níveis na linha basal:

	Níveis dos TMG OPA na linha basal	Níveis dos TMG OPA um ano após Prevenar 13
Adultos com 18-49 anos não vacinados anteriormente com a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente	5 a 186	23 a 2948

Adultos vacinados anteriormente com a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente

As respostas imunitárias a Prevenar 13 e à vacina pneumocócica polissacárida 23-valente foram comparadas, num ensaio direto, em adultos ≥ 70 anos, que tinham recebido uma dose única de vacina pneumocócica polissacárida, pelo menos, nos 5 anos anteriores a este estudo.

A Tabela 9 compara os TMG OPA, 1 mês após a dose, em adultos ≥ 70 anos anteriormente vacinados com a vacina pneumocócica polissacárida e que receberam uma dose única de Prevenar 13 ou de vacina pneumocócica polissacárida 23-valente.

Tabela 9 –TMG OPA em adultos de idade ≥ 70 anos vacinados com a vacina pneumocócica polissacárida, que receberam Prevenar 13 ou vacina pneumocócica polissacárida 23-valente (VPP23)^{a,b,c}				
Serotipo	Prevenar 13 N=400-426	VPP23 N=395-445	TMG OPA de Prevenar 13 em relação à VPP23	
	TMG OPA	TMG OPA	RMG	(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)

^a Não-inferioridade, definida como o limite inferior das duas extremidades do IC a 95% para o RMG (Rácio Médio Geométrico) superior a 0,5.
^b Resposta superior estatisticamente significativa, definida como o limite inferior das duas extremidades do IC a 95% para o RMG superior a 1.
^c Para o serotipo 6A[†], incluído apenas em Prevenar 13, resposta estatisticamente significativa, definida como o limite inferior das duas extremidades do IC a 95% para o RMG superior a 2.

Em adultos vacinados com a vacina pneumocócica polissacárida pelo menos 5 anos antes do ensaio clínico, a resposta dos TMG OPA com Prevenar 13 foi não inferior à da vacina pneumocócica polissacárida 23-valente para os 12 serotipos em comum. Neste estudo, foi ainda demonstrado que os TMG OPA apresentavam uma superioridade estatisticamente significativa para 10 dos 12 serotipos em comum. As respostas imunitárias ao serotipo 6A, após a vacinação com Prevenar 13, apresentavam uma superioridade estatisticamente significativa comparativamente com a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente.

Um ano após a vacinação com Prevenar 13, em adultos com idade igual ou superior a 70 anos, vacinados com a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente pelo menos 5 anos antes da entrada no estudo, os títulos de anticorpos OPA tinham diminuído, em comparação com o mês após a vacinação, contudo, para todos os serotipos, os títulos de anticorpos OPA permaneciam mais elevados que os níveis na linh basal:

	Níveis dos TMG OPA na linha basal	Níveis dos TMG OPA um ano após Prevenar 13
Adultos \geq 70 anos vacinados com a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente pelo menos nos 5 anos anteriores	9 a 122	18 a 381

Respostas imunitárias em Populações Especiais

Os indivíduos com as condições descritas abaixo apresentam um maior risco de doença pneumocócica. A relevância clínica dos níveis de anticorpos induzidos por Prevenar 13 nestas populações especiais é desconhecida.

Doença de células falciformes

Foi realizado um estudo aberto, de braço único em França, Itália, Reino Unido, Estados Unidos, Líbano, Egito e Arábia Saudita com 2 doses de Prevenar 13, administradas com um intervalo de 6 meses, em 158 crianças e adolescentes \geq 6 a $<$ 18 anos de idade com doença de células falciformes, e que tinham sido previamente vacinados com uma ou mais doses de vacina pneumocócica polissacárida 23-valente, pelo menos 6 meses antes da entrada no estudo. Após a primeira vacinação, Prevenar 13 induziu níveis de anticorpos medidos por CMGs de IgG e TMGs OPA que foram, do ponto de vista estatístico, significativamente superiores aos níveis anteriores à vacinação. Após a segunda dose, as respostas imunitárias mostraram-se comparáveis às obtidas após a primeira dose. Um ano após a segunda dose, os níveis de anticorpos medidos por CMGs de IgG e TMGs OPA foram superiores aos níveis anteriores à primeira dose de Prevenar 13, com exceção dos CMGs de IgG para os serotipos 3 e 5, que foram numericamente semelhantes.

Dados de imunogenicidade adicionais para Prevenar (7-valente): crianças com doença de células falciformes

A imunogenicidade de Prevenar foi investigada num estudo aberto, multicêntrico em 49 lactentes com doença de células falciformes. As crianças foram vacinadas com Prevenar (3 doses com um intervalo de um mês a partir dos 2 meses de idade), 46 destas crianças também receberam uma vacina pneumocócica polissacárida 23-valente aos 15-18 meses de idade. Após a imunização primária, 95,6% destes indivíduos apresentaram níveis de anticorpos de pelo menos 0,35 μ g/ml para todos os sete serotipos de Prevenar. Foi observado um aumento significativo nas concentrações de anticorpos contra os sete serotipos após a vacinação polissacárida, o que sugere que a memória imunológica foi bem estabelecida.

Infeção por VIH

Crianças e adultos não vacinados anteriormente com uma vacina pneumocócica

Crianças e adultos infetados com VIH com $CD4 \geq 200$ células/ μ l (média de 717,0 células/ μ l), carga viral $<$ 50.000 cópias/ml (média de 2090,0 cópias/ml), sem doenças ativas relacionadas com SIDA e que não tenham sido previamente vacinados com uma vacina pneumocócica receberam 3 doses de Prevenar 13. Segundo as recomendações gerais, foi administrada, posteriormente, uma dose única da vacina pneumocócica polissacárida 23-valente. As vacinas foram administradas com intervalos de 1 mês. Foram avaliadas as respostas imunitárias em 259-270 indivíduos elegíveis aproximadamente 1 mês após cada dose da vacina. Após a primeira dose, Prevenar 13 induziu níveis de anticorpos medidos por CMGs de IgG e TMGs OPA que foram, do ponto de vista estatístico, significativamente superiores aos níveis anteriores à vacinação. Após a segunda e terceira dose de Prevenar 13, as respostas imunitárias foram comparáveis ou superiores às obtidas após a primeira dose.

Adultos vacinados anteriormente com a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente

Adultos \geq 18 anos de idade infetados com VIH com $CD4 \geq 200$ células/ μ l (média de 609,1 células/ μ l) e carga viral $<$ 50.000 cópias/ml (média de 330,6 cópias/ml), sem doenças ativas relacionadas com SIDA e previamente vacinados com vacina pneumocócica polissacárida 23-valente administrada pelo menos 6 meses antes da entrada no estudo receberam 3 doses de Prevenar 13, no momento de entrada no estudo e 6 e 12 meses após a primeira dose de Prevenar 13. Foram avaliadas as respostas

imunitárias em 231-255 indivíduos elegíveis aproximadamente 1 mês após cada dose de Prevenar 13. Após a primeira dose, Prevenar 13 induziu níveis de anticorpos medidos por CMGs de IgG e TMGs OPA que foram, do ponto de vista estatístico, significativamente superiores aos níveis anteriores à vacinação. Após a segunda e terceira dose de Prevenar 13, as respostas imunitárias foram comparáveis ou superiores às obtidas após a primeira dose. No estudo, 162 participantes tinham recebido anteriormente uma dose da vacina pneumocócica polissacárida 23-valente, 143 participantes tinham recebido anteriormente duas doses da vacina polissacárida 23-valente e 26 participantes mais de duas doses de vacina polissacárida 23-valente. Os participantes que receberam duas ou mais doses anteriores de vacina pneumocócica polissacárida 23-valente apresentaram uma resposta imunitária semelhante à dos indivíduos que receberam uma única dose anterior.

Transplante de células estaminais hematopoiéticas

Crianças e adultos com um transplante alogênico de células estaminais hematopoiéticas aos ≥ 2 anos de idade com remissão hematológica completa da doença subjacente ou com uma remissão parcial muito boa no caso do linfoma e mieloma receberam três doses de Prevenar 13 com um intervalo de pelo menos 1 mês entre cada dose. A primeira dose foi administrada 3 a 6 meses após o transplante. A quarta dose (reforço) de Prevenar 13 foi administrada 6 meses após a terceira dose. Segundo as recomendações gerais, foi administrada, 1 mês após a quarta dose de Prevenar 13, uma dose única da vacina pneumocócica polissacárida 23-valente. Foram avaliadas as respostas imunitárias medidas por CMGs de IgG em 168-211 indivíduos elegíveis aproximadamente 1 mês após a vacinação. Prevenar 13 induziu níveis de anticorpos superiores após cada dose de Prevenar 13. As respostas imunitárias após a quarta dose de Prevenar 13 foram significativamente superiores para todos os serotipos em comparação com após a terceira dose. Os títulos de anticorpos funcionais (títulos de anticorpos OPA) não foram medidos neste estudo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos revelaram não existirem riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única e repetida, tolerância local e toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio
Ácido succínico
Polissorbato 80
Água para preparações injetáveis

Para adjuvantes, ver secção 2.

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis (vidro tipo I) contendo 0,5 ml de suspensão injetável, com uma rolha de borracha cinzenta de clorobutilo, isenta de látex, selado com uma cápsula de alumínio e uma tampa de polipropileno tipo *flip-off*.

Embalagens de 1, 5, 10, 25 e 50.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Durante o armazenamento, pode observar-se um depósito branco e sobrenadante claro. Tal não representa um sinal de deterioração.

A vacina deve ser bem agitada para se obter uma suspensão homogénea branca e deve ser inspecionada visualmente quanto à presença de partículas e/ou alteração do aspeto físico antes da administração. Não usar se o conteúdo se apresentar alterado.

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

Qualquer medicamento não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

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

EU/1/09/590/007
EU/1/09/590/008
EU/1/09/590/009
EU/1/09/590/010
EU/1/09/590/011

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

Data da primeira autorização: 09 de dezembro de 2009
Data da última renovação: 18 de setembro de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Prevenar 13 suspensão injetável em recipiente multidose
Vacina pneumocócica polissacárida conjugada (13-valente, adsorvida)

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contém:

Polissacárido do serotipo 1 do pneumococos ¹	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 3 do pneumococos ¹	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 4 do pneumococos ¹	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 5 do pneumococos ¹	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 6A do pneumococos ¹	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 6B do pneumococos ¹	4,4 µg
Polissacárido do serotipo 7F do pneumococos ¹	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 9V do pneumococos ¹	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 14 do pneumococos ¹	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 18C do pneumococos ¹	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 19A do pneumococos ¹	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 19F do pneumococos ¹	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 23F do pneumococos ¹	2,2 µg

¹Conjugado com a proteína transportadora CRM₁₉₇, adsorvido em fosfato de alumínio.

1 dose (0,5 ml) contém aproximadamente 32 µg de proteína transportadora CRM₁₉₇ e 0,125 mg de alumínio.

Excipientes com efeito conhecido

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

Esta é uma apresentação multidose. Relativamente ao número de doses por recipiente, ver secção 6.5.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injetável em recipiente multidose (4 doses).

A vacina é uma suspensão branca homogénea.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Imunização ativa para a prevenção de doença invasiva, pneumonia e otite média aguda causada por *Streptococcus pneumoniae*, em lactentes, crianças e adolescentes desde as 6 semanas até aos 17 anos de idade.

Imunização ativa para a prevenção de doença invasiva e pneumonia causada por *Streptococcus pneumoniae* em adultos de idade igual ou superior a 18 anos e em idosos.

Relativamente à informação sobre a proteção contra serotipos pneumocócicos específicos, ver secções 4.4 e 5.1.

A utilização de Prevenar 13 deve ser estabelecida com base em recomendações oficiais que tenham em consideração o risco de doença invasiva e pneumonia nos diferentes grupos etários, comorbilidades subjacentes, bem como a variabilidade epidemiológica dos serotipos em diferentes zonas geográficas.

4.2 Posologia e modo de administração

Os esquemas de imunização com Prevenar 13 devem basear-se em recomendações oficiais.

Posologia

Lactentes e crianças das 6 semanas aos 5 anos de idade

Recomenda-se que as crianças que efetuarem a primeira dose de Prevenar 13 completem o esquema de vacinação com Prevenar 13.

Lactentes com 6 semanas-6 meses de idade

Série de imunização primária de três doses

A série de imunização recomendada consiste em quatro doses de 0,5 ml cada. A série de imunização primária em lactentes consiste na administração de três doses, com início normalmente aos 2 meses de idade e com um intervalo de pelo menos 1 mês entre cada dose. A primeira dose pode ser administrada a partir das seis semanas de idade. Recomenda-se a administração da quarta dose (reforço) entre os 11 e os 15 meses de idade.

Série de imunização primária de duas doses

Em alternativa, quando Prevenar 13 é administrado como parte de um programa de imunização de rotina em lactentes, pode ser considerado um esquema de imunização de três doses de 0,5 ml cada. A primeira dose pode ser administrada a partir dos 2 meses de idade, seguida de uma segunda dose 2 meses mais tarde. Recomenda-se a administração da terceira dose (reforço) entre os 11 e os 15 meses de idade (ver secção 5.1).

Lactentes pré-termo (<37 semanas de gestação)

Nos lactentes pré-termo, a série de imunização recomendada consiste em quatro doses de 0,5 ml cada. A série de imunização primária em lactentes consiste na administração de três doses, com início aos 2 meses de idade e um intervalo de pelo menos 1 mês entre cada dose. A primeira dose pode ser administrada a partir das seis semanas de idade. Recomenda-se a administração da quarta dose (reforço) entre os 11 e os 15 meses de idade (ver secções 4.4 e 5.1).

Lactentes e crianças não vacinados com ≥ 7 meses de idade

Lactentes com 7-11 meses de idade

Duas doses de 0,5 ml cada, com um intervalo de pelo menos 1 mês entre as doses. Recomenda-se uma terceira dose no segundo ano de vida.

Crianças com 12-23 meses de idade

Duas doses de 0,5 ml cada, com um intervalo de pelo menos 2 meses entre as doses (ver secção 5.1).

Crianças e adolescentes com 2-17 anos de idade

Uma dose única de 0,5 ml.

Esquemas de imunização com Prevenar 13 em lactentes e crianças vacinados anteriormente com Prevenar (7-valente) (serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F do *Streptococcus pneumoniae*)
Prevenar 13 contém os mesmos 7 serotipos incluídos em Prevenar e utiliza a mesma proteína transportadora CRM₁₉₇.

Os lactentes e crianças que iniciaram a imunização com Prevenar podem mudar para Prevenar 13 em qualquer ponto do esquema de vacinação.

Crianças Pequenas (12-59 meses) completamente imunizadas com Prevenar (7-valente)

Nas crianças pequenas consideradas completamente imunizadas com Prevenar (7-valente), deve ser administrada uma dose de 0,5 ml de Prevenar 13, para induzir uma resposta imunitária aos 6 serotipos adicionais. Esta dose de Prevenar 13 deve ser administrada, pelo menos, 8 semanas após a dose final de Prevenar (7-valente) (ver secção 5.1).

Crianças e adolescentes com 5-17 anos

Nas crianças entre os 5 e os 17 anos de idade pode ser administrada uma única dose de Prevenar 13, caso tenham sido anteriormente vacinadas com uma ou mais doses de Prevenar. Esta dose de Prevenar 13 deve ser administrada, pelo menos, 8 semanas após a dose final de Prevenar (7-valente) (ver secção 5.1).

Adultos com idade igual ou superior a 18 anos e idosos

Uma dose única.

A necessidade de revacinação com uma dose adicional de Prevenar 13 não foi estabelecida.

Independentemente de anteriormente ter sido vacinado com uma vacina pneumocócica, se a administração da vacina pneumocócica polissacárida 23-valente for considerada apropriada, Prevenar 13 deve ser administrado primeiro (ver secções 4.5 e 5.1).

Populações especiais

Os indivíduos com condições subjacentes que os predisponham a doença invasiva pneumocócica (tais como, doença de células falciformes ou infeção por VIH), incluindo indivíduos previamente vacinados com uma ou mais doses da vacina pneumocócica polissacárida 23-valente, podem receber pelo menos uma dose de Prevenar 13 (ver secção 5.1).

Em indivíduos que tenham sido sujeitos a um transplante de células estaminais hematopoiéticas, a série de imunização recomendada consiste em quatro doses de Prevenar 13, de 0,5 ml cada. A série de imunização primária consiste na administração de três doses, com início 3 a 6 meses após o transplante e com um intervalo de pelo menos 1 mês entre cada dose. Recomenda-se a administração da quarta dose (reforço) 6 meses após a terceira dose (ver secção 5.1).

Modo de administração

A vacina deve ser administrada por injeção intramuscular. Os locais de injeção preferenciais são a região anterolateral da coxa (músculo *vastus lateralis*) nos lactentes ou o músculo deltoide na porção superior do braço nas crianças e adultos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, ou ao toxoide diftérico.

Como acontece com outras vacinas, a administração de Prevenar 13 deve ser adiada em indivíduos com doença febril aguda grave. Contudo, a presença de uma infeção ligeira, como uma constipação, não deve causar o adiamento da vacinação.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Prevenar 13 não pode ser administrado por via intravascular.

Como acontece com todas as vacinas injetáveis, devem estar sempre disponíveis cuidados e tratamentos médicos adequados na eventualidade de ocorrer uma reação anafilática rara após a administração da vacina.

Esta vacina não deve ser administrada, por injeção intramuscular, a indivíduos com trombocitopenia ou qualquer alteração da coagulação suscetível de contraindicar a injeção intramuscular mas pode ser administrada por injeção subcutânea se os potenciais benefícios superarem claramente os riscos (ver secção 5.1).

Prevenar 13 confere proteção apenas contra os serotipos do *Streptococcus pneumoniae* incluídos na vacina e não confere proteção contra outros microrganismos causadores de doença invasiva, pneumonia ou otite média. Como acontece com qualquer vacina, Prevenar 13 pode não proteger da doença pneumocócica todos os indivíduos a quem seja administrado. Para obter as informações epidemiológicas mais recentes no seu país, deve consultar a(s) entidade(s) nacional(ais) responsável(is) pela vigilância do *Streptococcus pneumoniae*.

Indivíduos com alteração da resposta imunitária por utilização de terapêutica imunossupressora, deficiência genética, infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), ou outras causas, podem apresentar uma resposta imunológica diminuída à imunização ativa.

Estão disponíveis dados de segurança e imunogenicidade para um número limitado de indivíduos com doença de células falciformes, infeção por VIH ou transplante de células estaminais hematopoiéticas (ver secção 5.1). Os dados de segurança e imunogenicidade relativos a Prevenar 13, em indivíduos pertencentes a outros grupos específicos de doentes imunocomprometidos (p.ex. neoplasia maligna ou síndrome nefrótico) não estão disponíveis e a vacinação nestes grupos deve ser considerada caso a caso.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é essencialmente “isento de sódio”.

Lactentes e crianças das 6 semanas aos 5 anos de idade

Nos estudos clínicos, Prevenar 13 induziu uma resposta imunitária para os treze serotipos incluídos na vacina. A resposta imunitária para o serotipo 3 após a dose de reforço não aumentou acima dos níveis observados após a série de imunização primária em lactentes; desconhece-se a relevância clínica desta observação relativamente à indução de memória imunitária ao serotipo 3 (ver secção 5.1).

As proporções de indivíduos que responderam com a formação de anticorpos funcionais (títulos OPA $\geq 1:8$) para os serotipos 1, 3 e 5 foram elevadas. Contudo, os títulos médios geométricos de anticorpos OPA foram inferiores aos obtidos para cada um dos restantes serotipos adicionais da vacina; desconhece-se a relevância clínica desta observação na eficácia protetora (ver secção 5.1).

Dados limitados demonstraram que Prevenar 7-valente (série de imunização primária de três doses) induz uma resposta imunitária aceitável em lactentes com drepanocitose com um perfil de segurança semelhante ao observado em grupos sem alto risco (ver secção 5.1).

As crianças com menos de 2 anos de idade devem ser vacinadas com a série de vacinação de Prevenar 13 adequada em função da idade (ver secção 4.2). O uso da vacina pneumocócica conjugada não substitui o uso de vacinas pneumocócicas polissacáridas 23-valente em crianças com idade ≥ 2 anos e com condições (tais como drepanocitose, asplenia, infeção por VIH, doença crónica ou crianças imunocomprometidas) que as predispõem a um risco elevado de doença invasiva por *Streptococcus pneumoniae*. Sempre que for recomendado, as crianças de risco com idade ≥ 24 meses e previamente imunizadas com Prevenar 13, devem ser vacinadas com uma vacina pneumocócica polissacárida 23-valente. O intervalo entre a vacina pneumocócica conjugada 13-valente (Prevenar 13) e a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente não deve ser inferior a 8 semanas. Não estão

disponíveis dados que indiquem que a administração da vacina pneumocócica polissacárida 23-valente a crianças não vacinadas ou a crianças vacinadas com Prevenar 13 possa resultar numa resposta diminuída a novas doses de Prevenar 13.

Deve ser considerado o risco potencial para a ocorrência de apneia e a necessidade de monitorização respiratória durante 48-72 horas, quando se administra a série de imunização primária a lactentes muito prematuros (nascidos \leq 28 semanas de gestação) e particularmente naqueles com antecedentes de imaturidade respiratória. Como o benefício da vacinação é elevado neste grupo de lactentes, a vacinação não deve deixar de ser realizada, nem deve ser adiada.

Para os serotipos da vacina, é de esperar uma proteção contra a otite média inferior à proteção contra a doença invasiva. Como a otite média é causada por muitos organismos para além dos serotipos pneumocócicos incluídos na vacina, é de esperar uma proteção inferior contra todos os tipos de otite média (ver secção 5.1).

Quando Prevenar 13 é administrado concomitantemente com Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib), as taxas de reações febris são semelhantes às observadas com a administração concomitante de Prevenar (7-valente) e Infanrix hexa (ver secção 4.8). Observaram-se taxas de notificação mais elevadas de convulsões (com ou sem febre) e de episódios hipotónicos-hiporreativos (EHH) com a administração concomitante de Prevenar 13 e Infanrix hexa (ver secção 4.8).

O tratamento antipirético deve ser iniciado de acordo com as recomendações locais em crianças com doenças convulsivas ou antecedentes de convulsões febris e em todas as crianças que sejam vacinadas com Prevenar 13 em simultâneo com vacinas celulares contra a tosse convulsa.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Lactentes e crianças das 6 semanas aos 5 anos de idade

Prevenar 13 pode ser administrado em simultâneo com os seguintes antigénios vacinais, quer como vacinas monovalentes, quer combinadas: difteria, tétano, tosse convulsa acelular ou celular, *Haemophilus influenzae* do tipo b, poliomielite inativada, hepatite B (ver secção 4.4 para orientações sobre Infanrix hexa), meningocócica do serogrupo C, sarampo, papeira, rubéola, varicela e vacina para o rotavírus.

Prevenar 13 pode também ser administrado em simultâneo, entre os 12 e os 23 meses, com a vacina meningocócica polissacárida A, C, W e Y conjugada com o toxoide tetânico em crianças adequadamente vacinadas com Prevenar 13 (de acordo com as recomendações locais).

Os dados obtidos de um estudo clínico pós-comercialização, que avaliou o impacto da utilização profilática de antipiréticos (ibuprofeno e paracetamol) na resposta imunitária a Prevenar 13, sugerem que a administração de paracetamol concomitantemente, ou no próprio dia da vacinação, pode reduzir a resposta imunitária a Prevenar 13, após a série de imunização primária. As respostas à dose de reforço, administrada aos 12 meses, não foram afetadas. A relevância clínica desta observação é desconhecida.

Crianças e adolescentes entre os 6 e os 17 anos

Não estão atualmente disponíveis dados acerca da utilização concomitante com outras vacinas.

Adultos entre os 18 e os 49 anos

Não estão disponíveis dados acerca da utilização concomitante com outras vacinas.

Adultos com idade igual ou superior a 50 anos

Prevenar 13 pode ser administrado concomitantemente com a vacina trivalente inativada contra a gripe sazonal (TIV).

Em dois estudos realizados em adultos com idades entre os 50-59 e igual ou superior a 65 anos, foi demonstrado que Prevenar 13 pode ser administrado concomitantemente com a vacina trivalente inativada contra a gripe (TIV). As respostas a todos os três antígenos da TIV foram comparáveis à TIV administrada isoladamente ou concomitantemente com Prevenar 13.

Quando Prevenar 13 foi administrado concomitantemente com a TIV, as respostas imunitárias a Prevenar 13 foram inferiores, comparativamente com a administração isolada de Prevenar 13; no entanto, não se observou qualquer impacto a longo prazo nos níveis de anticorpos circulantes.

Num terceiro estudo que envolveu adultos com idades compreendidas entre os 50 e 93 anos demonstrou-se que Prevenar 13 pode ser administrado concomitantemente com a vacina tetravalente inativada contra a gripe sazonal (QIV). As respostas imunitárias às quatro estirpes da QIV foram não inferiores quando Prevenar 13 foi administrado concomitantemente com a QIV comparativamente com a administração isolada da QIV.

As respostas imunitárias a Prevenar 13 foram não inferiores quando Prevenar 13 foi administrado concomitantemente com a QIV comparativamente com a administração isolada de Prevenar 13. Tal como observado com a administração concomitante com vacinas trivalentes, as respostas imunitárias a alguns serotipos pneumocócicos foram inferiores quando ambas as vacinas foram administradas concomitantemente.

Não foi investigada a administração concomitante com outras vacinas.

As diferentes vacinas injetáveis devem ser sempre administradas em locais de vacinação diferentes.

A administração concomitante de Prevenar 13 com a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente não foi estudada. Em estudos clínicos, quando Prevenar 13 foi administrado um ano após a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente, a resposta imunitária foi inferior para todos os serotipos, em comparação com a administração de Prevenar 13 a participantes não imunizados anteriormente com a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente. A relevância clínica desta observação é desconhecida.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização da vacina pneumocócica conjugada 13-valente na mulher grávida. Assim, a utilização de Prevenar 13 deve ser evitada durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se a vacina pneumocócica conjugada 13-valente é excretada no leite humano.

Fertilidade

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Prevenar 13 sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, alguns dos efeitos mencionados na secção 4.8 “Efeitos indesejáveis” podem

afetar temporariamente a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

A análise das taxas de notificação pós-comercialização sugere um potencial aumento do risco de convulsões, com ou sem febre, e de EHH através da comparação dos grupos que notificaram a utilização de Prevenar 13 com Infanrix hexa com os grupos que notificaram a utilização apenas de Prevenar 13.

As reações adversas notificadas nos estudos clínicos ou da experiência pós-comercialização para todos os grupos etários encontram-se listadas nesta secção por classe de sistema de órgãos, por ordem decrescente de frequência e gravidade. A frequência é definida como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$), muito raras ($< 1/10.000$) e desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Lactentes e crianças das 6 semanas aos 5 anos de idade

A segurança da vacina foi avaliada em estudos clínicos controlados em que se administraram 14.267 doses a 4.429 lactentes saudáveis, a partir das 6 semanas de idade na primeira vacinação, e aos 11-16 meses de idade na dose de reforço. Em todos os estudos realizados em lactentes, Prevenar 13 foi coadministrado com as vacinas pediátricas de rotina (ver secção 4.5).

Foi também avaliada a segurança em 354 crianças não vacinadas anteriormente (dos 7 meses aos 5 anos de idade).

As reações adversas mais frequentemente notificadas em crianças entre as 6 semanas e os 5 anos de idade foram reações no local de vacinação, febre, irritabilidade, diminuição do apetite e aumento e/ou diminuição do sono.

Num estudo clínico em lactentes vacinados aos 2, 3 e 4 meses de idade, a taxa de notificação de febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ foi superior em lactentes que receberam Prevenar (7-valente) concomitantemente com Infanrix hexa (28,3% a 42,3%), do que em lactentes que receberam apenas Infanrix hexa (15,6% a 23,1%). Após uma dose de reforço aos 12 a 15 meses de idade, foi notificada febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ em 50,0% dos lactentes que receberam Prevenar (7-valente) e Infanrix hexa ao mesmo tempo, em comparação com 33,6% dos lactentes que receberam Infanrix hexa isolada.

Estas reações foram maioritariamente moderadas (inferior ou igual a 39°C) e transitórias.

Em crianças com mais de 12 meses de idade foi notificado um aumento das reações no local de vacinação, comparativamente com as taxas observadas em lactentes ao longo da série de imunização primária com Prevenar 13.

Reações adversas em estudos clínicos

Em estudos clínicos, o perfil de segurança de Prevenar 13 foi semelhante ao de Prevenar. As frequências seguintes baseiam-se nas reações adversas avaliadas em estudos clínicos com Prevenar 13:

Doenças do sistema imunitário:

Raras: Reações de hipersensibilidade incluindo edema da face, dispneia, broncospasmo

Doenças do sistema nervoso:

Pouco frequentes: Convulsões (incluindo convulsões febris)

Raras: Episódio hipotónico-hiporreativo

Doenças gastrointestinais:

Muito frequentes: Apetite diminuído

Frequentes: Vômito; diarreia

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Frequentes: Erupção cutânea
Pouco frequentes: Urticária ou erupção semelhante a urticária

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Muito frequentes: Pirexia; irritabilidade; eritema, induração/tumefação ou dor/sensibilidade ao toque no local de vacinação; sonolência; sono de má qualidade
Eritema ou induração/tumefação no local de vacinação de 2,5 cm-7,0 cm (após a dose de reforço e em crianças mais velhas [dos 2 aos 5 anos de idade])
Frequentes: Pirexia > 39°C; limitação dos movimentos no local de vacinação (devida a dor); eritema ou induração/tumefação no local de vacinação de 2,5 cm-7,0 cm (após a série primária em lactentes)
Pouco frequentes: Eritema, induração/tumefação > 7,0 cm no local de vacinação; choro

Reações adversas da experiência pós-comercialização com Prevenar 13

Apesar das reações adversas seguintes não terem sido observadas nos estudos clínicos com Prevenar 13, em lactentes e crianças, considera-se que se tratam de reações adversas de Prevenar 13 pois foram notificadas durante a experiência pós-comercialização. Dado que estas reações tiveram origem em notificações espontâneas, as frequências não puderam ser determinadas, sendo, por isso, consideradas como desconhecidas.

Doenças do sangue e do sistema linfático:

Linfadenopatia (localizada na região do local de vacinação)

Doenças do sistema imunitário:

Reações anafiláticas/ anafilactoides incluindo choque; angioedema

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Eritema multiforme

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Urticária no local de vacinação; dermatite no local de vacinação; prurido no local de vacinação; rubor

Informação adicional em populações especiais:

Apneia em lactentes muito prematuros (≤ 28 semanas de gestação) (ver secção 4.4).

Crianças e adolescentes entre os 6 e os 17 anos de idade

A segurança foi avaliada em 592 crianças (294 crianças entre os 5 e os 10 anos de idade previamente imunizadas com pelo menos uma dose de Prevenar e 298 crianças entre os 10 e os 17 anos de idade que não receberam previamente uma vacina pneumocócica).

Os acontecimentos adversos mais frequentes em crianças e adolescentes entre os 6 e os 17 anos de idade foram:

Doenças do sistema nervoso:

Frequentes: Cefaleias

Doenças gastrointestinais:

Muito frequentes: Apetite diminuído
Frequentes: Vômito; diarreia

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Frequentes: Erupção cutânea; urticária ou erupção semelhante a urticária

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Muito frequentes: Irritabilidade; eritema no local de vacinação; induração/tumefação ou dor/sensibilidade ao toque; sonolência; sono de má qualidade; sensibilidade no local de vacinação (incluindo limitação do movimento)

Frequentes: Pirexia

Podem também ser aplicáveis a este grupo etário outros acontecimentos adversos, observados anteriormente em lactentes e crianças entre as 6 semanas e os 5 anos de idade, e que não foram observados neste estudo, devido possivelmente ao tamanho reduzido da amostra.

Informações adicionais sobre populações especiais

As crianças e adolescentes com doença de células falciformes, infeção por VIH ou transplante de células estaminais hematopoiéticas apresentam frequências semelhantes de reações adversas, exceto para as cefaleias, vômito, diarreia, pirexia, fadiga, artralgia e mialgia, que foram muito frequentes.

Adultos com idade igual ou superior a 18 anos e idosos

A segurança foi avaliada em 7 ensaios clínicos, que incluíram 91.593 adultos, com idade entre os 18 e os 101 anos. Prevenar 13 foi administrado a 48.806 adultos; 2.616 (5,4%) com idade entre os 50 e os 64 anos, e 45.291 (92,8%) com idade igual ou superior a 65 anos. Um dos 7 ensaios incluiu um grupo de adultos (n=899) entre os 18 e os 49 anos que receberam Prevenar 13 e que não tinham sido vacinados anteriormente com a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente. Dos vacinados com Prevenar 13, 1.916 adultos tinham sido vacinados anteriormente com a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente, pelo menos 3 anos antes da vacinação do ensaio, e 46.890 não foram vacinados com a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente.

Uma tendência para uma menor frequência das reações adversas foi associada à idade mais avançada; os adultos com idade > 65 anos (independentemente de estarem ou não anteriormente vacinados com uma vacina pneumocócica) notificaram um menor número de reações adversas que os adultos mais jovens, sendo que as reações adversas foram geralmente mais frequentes nos adultos mais jovens, com idade entre os 18 e os 29 anos.

No geral, as categorias de frequência foram idênticas entre todos os grupos etários, à exceção do vômito que foi muito frequente ($\geq 1/10$) em adultos com idade entre os 18 e os 49 anos, e frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) em todos os outros grupos etários, e da pirexia que foi muito frequente em adultos com idade entre os 18 e os 29 anos, e frequente em todos os outros grupos etários. Dor/sensibilidade graves no local de vacinação e a limitação grave dos movimentos do braço foram muito frequentes em adultos com idade entre os 18 e os 39 anos, e frequentes em todos os outros grupos etários.

Reações adversas em estudos clínicos

Em 6 estudos, os acontecimentos sistémicos e as reações locais foram solicitados diariamente após cada vacinação durante 14 dias, e durante 7 dias no caso do sétimo estudo. As frequências seguintes são baseadas nas reações adversas avaliadas em estudos clínicos com Prevenar 13 realizados em adultos:

Doenças do metabolismo e da nutrição:

Muito frequentes: Apetite diminuído

Doenças do sistema nervoso:

Muito frequentes: Cefaleias

Doenças gastrointestinais:

Muito frequentes: Diarreia; vômito (em adultos com idade entre os 18 e os 49 anos)

Frequentes: Vômito (em adultos com idade igual ou superior a 50 anos)

Pouco frequentes: Náuseas

Doenças do sistema imunitário:

Pouco frequentes: Reações de hipersensibilidade incluindo edema da face, dispneia, broncospasmo

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Muito frequentes: Erupção cutânea

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Muito frequentes: Arrepios; fadiga; eritema no local de vacinação; induração/tumefação no local de vacinação; dor/sensibilidade no local de vacinação (dor/sensibilidade graves no local de vacinação muito frequente em adultos com idade entre os 18 e os 39 anos); limitação dos movimentos do braço (limitação grave dos movimentos do braço muito frequente em adultos com idade entre os 18 e os 39 anos)

Frequentes: Pirexia (muito frequente em adultos com idade entre os 18 e os 29 anos)

Pouco frequentes: Linfadenopatia localizada na região do local de vacinação

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

Muito frequentes: Artralgia; mialgia

No global, não se observaram diferenças significativas nas frequências de reações adversas, quando Prevenar 13 foi administrado a adultos anteriormente vacinados com a vacina pneumocócica polissacárida.

Informações adicionais sobre populações especiais

Adultos com infecção por VIH apresentam frequências semelhantes de reações adversas, exceto pirexia e vômito que foram muito frequentes e náuseas que foram frequentes.

Adultos com transplante de células estaminais hematopoiéticas apresentam frequências semelhantes de reações adversas, exceto pirexia e vômito que foram muito frequentes.

Observou-se uma maior frequência de algumas reações sistêmicas solicitadas, quando Prevenar 13 foi administrado concomitantemente com a vacina trivalente inativada contra a gripe (TIV), comparativamente com a administração de apenas TIV (cefaleia, arrepios, erupção cutânea, apetite diminuído, artralgias e mialgias) ou de apenas Prevenar 13 (cefaleia, fadiga, arrepios, apetite diminuído e artralgias).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Foram notificados casos de sobredosagem com Prevenar 13 em lactentes e crianças, definidos como doses subsequentes administradas mais cedo que o recomendado relativamente à dose precedente. Em geral, os acontecimentos adversos notificados em casos de sobredosagem são consistentes com os notificados com as doses administradas de acordo com os esquemas posológicos pediátricos recomendados para Prevenar 13.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: vacinas, vacinas pneumocócicas, código ATC: J07AL02

Prevenar 13 contém os 7 polissacáridos capsulares pneumocócicos de Prevenar (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) e ainda 6 polissacáridos adicionais (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), todos conjugados com a proteína transportadora CRM₁₉₇.

Impacto da doença

Lactentes e crianças das 6 semanas aos 5 anos de idade

Com base na vigilância dos serotipos na Europa efetuada antes da introdução no mercado de Prevenar, estima-se que Prevenar 13 tenha uma cobertura de 73-100% (dependendo do país) dos serotipos responsáveis por doença invasiva pneumocócica (DIP) nas crianças com menos de 5 anos de idade. Neste grupo etário os serotipos 1, 3, 5, 6A, 7F e 19A são responsáveis por 15,6% a 59,7% de doença invasiva, dependendo do país, do período de tempo estudado e da utilização de Prevenar.

A otite média aguda (OMA) é uma doença frequente na infância, com diferentes etiologias. As bactérias podem ser responsáveis por 60-70% dos episódios clínicos de OMA. O *S. pneumoniae* é uma das causas mais frequentes de OMA bacteriana no mundo.

Estima-se que mais de 90% dos serotipos causadores de DIP resistente aos antimicrobianos sejam cobertos por Prevenar 13.

Crianças e adolescentes entre os 6 e os 17 anos de idade

Nas crianças e adolescentes entre os 6 e 17 anos de idade, a incidência de doença pneumocócica é baixa; no entanto, existe um maior risco de morbidade e mortalidade nos indivíduos com comorbilidades.

Adultos com idade igual ou superior a 18 anos e em idosos

A pneumonia é a condição clínica mais frequente da doença pneumocócica em adultos.

A incidência relatada de pneumonia adquirida na comunidade (PAC) e doença invasiva pneumocócica (DIP) na Europa varia em cada país, aumenta a partir dos 50 anos e é maior nos indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos. *S. pneumoniae* é a causa mais frequente de PAC e estima-se que seja responsável por aproximadamente 30% de todos os casos de PAC, com hospitalização de adultos em países desenvolvidos.

A pneumonia bacteriémica (aproximadamente 80% da DIP em adultos), a bacteriemia sem foco e a meningite são as condições clínicas mais frequentes de DIP em adultos. Com base nos dados de vigilância, obtidos após a introdução de Prevenar e anteriores à introdução de Prevenar 13 nos programas de vacinação infantil, os serotipos pneumocócicos incluídos em Prevenar 13 podem ser responsáveis por, pelo menos, 50-76% (dependendo do país) da DIP em adultos.

O risco de PAC e DIP em adultos também aumenta com a existência de doenças crónicas subjacentes, especificamente, asplenia anatómica ou funcional, diabetes *mellitus*, asma, doença hepática, renal, pulmonar ou cardiovascular crónica, e é sobretudo maior em indivíduos imunossuprimidos, p. ex., com doenças hematológicas malignas ou infeção por VIH.

Estudos Clínicos sobre a Imunogenicidade de Prevenar 13 em lactentes, crianças e adolescentes

A eficácia protetora de Prevenar 13 contra a DIP não foi estudada. De acordo com a recomendação da Organização Mundial de Saúde (OMS), a avaliação da potencial eficácia contra a DIP em lactentes e crianças baseou-se na comparação das respostas imunitárias aos sete serotipos comuns partilhados entre Prevenar 13 e Prevenar, para os quais se demonstrou eficácia protetora (para dados relativos à eficácia de Prevenar (7-valente) em lactentes e crianças, ver abaixo). Foram também avaliadas as respostas imunitárias aos 6 serotipos adicionais.

Estudo de Prevenar 13 contendo o conservante 2-fenoxietanol (2-PE):

A segurança e imunogenicidade de Prevenar 13 contendo o conservante 2-PE (apresentada em recipiente multidose), administrada a lactentes saudáveis às 8, 12 e 16 semanas de idade, foram comparadas com as de Prevenar 13 sem adição do conservante (250 lactentes por grupo).

As respostas imunitárias pneumocócicas foram comparadas através de critérios de não-inferioridade, incluindo a percentagem de indivíduos com concentrações séricas de IgG antipolissacáridos específicas de serotipo $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ e a comparação das CMG de IgG um mês após a série de imunização primária em lactentes. Em adição, compararam-se os TMGs OPA entre os participantes que receberam Prevenar 13 com e sem 2-PE.

Foi demonstrada não-inferioridade para a proporção de indivíduos que atingiu uma concentração de IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ para todos os serotipos (o limite inferior do intervalo de confiança (IC) de 97,5% para a diferença entre grupos na percentagem de respondedores a $0,35 \mu\text{g/ml}$ foi $> -10\%$). Adicionalmente, foram atingidos os critérios pré-definidos de não-inferioridade para as CMG IgG para os 13 serotipos (o limite inferior do IC de 97,5% para o rácio das CMG (RMG) foi superior a 0,5).

Os TMGs OPA foram semelhantes em ambos os grupos, exceto para o serotipo 3, que foi inferior, e para o serotipo 18, que foi superior no grupo que recebeu Prevenar 13 com 2-PE.

Estudos de Prevenar 13 não contendo o conservante 2-fenoxietanol (2-PE)

Respostas imunitárias após a série de imunização primária de três doses em lactentes

Realizaram-se estudos clínicos em diversos países Europeus e nos EUA utilizando vários esquemas de vacinação, incluindo dois estudos aleatorizados de não inferioridade (Alemanha com a série primária aos 2, 3, 4 meses [006] e EUA com a série primária aos 2, 4, 6 meses [004]). Nestes dois estudos, as respostas imunitárias pneumocócicas foram comparadas utilizando um conjunto de critérios de não inferioridade incluindo a percentagem de indivíduos com IgG antipolissacáridos específicas de serotipo $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ um mês após a série primária e a comparação das concentrações médias geométricas (CMG por ELISA) de IgG; adicionalmente, compararam-se os títulos de anticorpos funcionais (OPA) entre indivíduos que efetuaram Prevenar 13 e Prevenar. Relativamente aos seis serotipos adicionais, estes valores foram comparados com a resposta mais baixa de entre os sete serotipos comuns nos indivíduos que efetuaram Prevenar.

No estudo 006, as comparações das respostas imunitárias de não inferioridade com base na proporção de lactentes que atingiram concentrações de IgG antipolissacáridos $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, são apresentadas na Tabela 1. Os resultados do estudo 004 foram semelhantes. A não inferioridade de Prevenar 13 (o limite inferior do IC de 95% para a diferença entre grupos na percentagem de respondedores a $0,35 \mu\text{g/ml}$ foi $> -10\%$) foi demonstrada para os 7 serotipos comuns, com exceção do serotipo 6B no estudo 006 e serotipos 6B e 9V no estudo 004, que não a atingiram por uma margem pequena. Os sete serotipos comuns atingiram os critérios predefinidos de não inferioridade relativamente às CMG de IgG por ELISA. Prevenar 13 induziu níveis comparáveis de anticorpos, se bem que ligeiramente mais baixos, para os 7 serotipos comuns, comparativamente com Prevenar. Desconhece-se a relevância clínica destas diferenças.

No estudo 006, a não inferioridade foi demonstrada para os 6 serotipos adicionais, com base na proporção de lactentes que atingiu concentrações de anticorpos $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ e na comparação das CMG de IgG por ELISA, e foi demonstrada em 5 dos 6 serotipos, com exceção do serotipo 3, no estudo 004. Para o serotipo 3, as percentagens de lactentes que efetuaram Prevenar 13 com IgG sérica $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ foram de 98,2% (estudo 006) e 63,5% (estudo 004).

Tabela 1: Comparação da proporção de indivíduos que atingem concentrações de anticorpos IgG antipolissacarídeos pneumocócicos $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ após a 3ª dose da série de imunização em lactentes – estudo 006			
Serotipos	Prevenar 13 % (N=282-285)	Prevenar 7-valente % (N=277-279)	Diferença (IC 95%)
Serotipos de Prevenar 7-valente			
4	98,2	98,2	0,0 (-2,5; 2,6)
6B	77,5	87,1	-9,6 (-16,0; -3,3)
9V	98,6	96,4	2,2 (-0,4; 5,2)
14	98,9	97,5	1,5 (-0,9; 4,1)
18C	97,2	98,6	-1,4 (-4,2; 1,2)
19F	95,8	96,0	-0,3 (-3,8; 3,3)
23F	88,7	89,5	-0,8 (-6,0; 4,5)
Serotipos adicionais de Prevenar 13			
1	96,1	87,1*	9,1 (4,5; 13,9)
3	98,2	87,1	11,2 (7,0; 15,8)
5	93,0	87,1	5,9 (0,8; 11,1)
6A	91,9	87,1	4,8 (-0,3; 10,1)
7F	98,6	87,1	11,5 (7,4; 16,1)
19A	99,3	87,1	12,2 (8,3; 16,8)

* O serotipo de Prevenar com a taxa de resposta percentual mais baixa foi o 6B no estudo 006 (87,1%).

Prevenar 13 induziu anticorpos funcionais para os 13 serotipos da vacina nos estudos 004 e 006. Não houve diferenças entre os grupos na proporção de indivíduos com títulos OPA $\geq 1:8$ para os 7 serotipos comuns. Relativamente a cada um dos sete serotipos comuns, $> 96\%$ e $> 90\%$ dos indivíduos que efetuaram Prevenar 13 atingiram um título OPA $\geq 1:8$ um mês após as séries primárias nos estudos 006 e 004, respetivamente.

Para cada um dos 6 serotipos adicionais, Prevenar 13 induziu títulos OPA $\geq 1:8$ em 91,4% a 100% dos indivíduos vacinados um mês após as séries primárias nos estudos 004/006. Os títulos médios geométricos de anticorpos funcionais (OPA) para os serotipos 1, 3 e 5 foram mais baixos do que os títulos para cada um dos serotipos adicionais; desconhece-se a relevância clínica desta observação na eficácia protetora.

Respostas imunitárias após uma série de imunização primária de duas doses em lactentes

A imunogenicidade após duas doses em lactentes foi documentada em quatro estudos. A proporção de lactentes que atingiu concentrações de IgG antipolissacarídeos capsulares pneumocócicos $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ um mês após a segunda dose foi de 79,6% a 98,5% para 11 dos 13 serotipos da vacina. Em todos os estudos que usaram um regime de 2, 4 meses, proporções mais baixas de crianças atingiram este limiar de concentração de anticorpos para os serotipos 6B (27,9% a 57,3%) e 23F (55,8% a 68,1%), comparativamente com 58,4% para o serotipo 6B e 68,6% para o 23F num estudo usando o regime de 3, 5 meses. Após a dose de reforço, obtiveram-se respostas imunitárias para todos os serotipos da vacina, incluindo o 6B e o 23F, consistentes com uma imunização primária adequada obtida com a série primária de duas doses. Num estudo no Reino Unido, as respostas de anticorpos funcionais (OPA) foram comparáveis em todos os serotipos, incluindo o 6B e o 23F, nos braços de Prevenar e Prevenar 13 após a série primária aos dois e quatro meses de idade e após a dose de reforço aos 12 meses de idade. Nos indivíduos que efetuaram Prevenar 13, a proporção de respondedores com títulos OPA $\geq 1:8$ foi pelo menos de 87% após a série primária, e pelo menos de 93% após a dose de reforço. Os títulos médios geométricos OPA para os serotipos 1, 3 e 5 foram mais baixos do que os títulos para cada um dos outros serotipos adicionais; desconhece-se a relevância clínica desta observação.

Respostas ao reforço após as séries de imunização primária de duas e de três doses em lactentes

Após a dose de reforço, as concentrações de anticorpos aumentaram a partir do nível de pré-reforço para os 13 serotipos. As concentrações de anticorpos pós-reforço foram mais elevadas para 12 serotipos do que as atingidas após as séries primárias em lactentes. Estas observações são consistentes com uma imunização primária adequada (indução de memória imunológica). A resposta imunitária ao serotipo 3 após a dose de reforço não aumentou acima dos níveis observados após as séries primárias em lactentes; desconhece-se a relevância clínica desta observação relativamente à indução de memória imunológica ao serotipo 3.

As respostas de anticorpos às doses de reforço após as séries primárias de duas ou três doses em lactentes foram comparáveis para os 13 serotipos da vacina.

Em crianças com idades entre os 7 meses e os 5 anos, os esquemas de imunização adequados à idade (como descrito na secção 4.2) resultam em níveis de respostas de anticorpos IgG antipolissacáridos capsulares para cada um dos 13 serotipos pelo menos comparáveis aos obtidos com as séries primárias de três doses em lactentes.

A persistência dos anticorpos e a memória imunológica foram avaliadas num estudo em crianças saudáveis que receberam uma dose única de Prevenar 13, pelo menos, 2 anos após terem sido previamente imunizadas com 4 doses de Prevenar, ou com uma série de imunização de 3 doses de Prevenar seguida de Prevenar 13 aos 12 meses de idade, ou com 4 doses de Prevenar 13.

Em crianças com aproximadamente 3,4 anos de idade, independentemente de história prévia de vacinação com Prevenar ou Prevenar 13, uma dose única de Prevenar 13 induziu uma resposta de anticorpos robusta, quer para os 7 serotipos comuns, quer para os 6 serotipos adicionais de Prevenar 13.

Desde a introdução de Prevenar 7-valente em 2000, os dados de vigilância da doença pneumocócica não demonstraram que a imunidade induzida por Prevenar na infância tenha diminuído ao longo do tempo.

Lactentes pré-termo

A segurança e imunogenicidade de Prevenar 13 administrada aos 2, 3, 4 e 12 meses foram avaliadas em aproximadamente 100 lactentes prematuros (Idade Gestacional Estimada [IGE] média de 31 semanas; intervalo entre 26 e 36 semanas) e comparada com aproximadamente 100 lactentes de termo (IGE média de 39 semanas; intervalo entre 37 e 42 semanas).

As respostas imunitárias em lactentes pré-termo e de termo foram comparadas através da proporção de indivíduos que atingiram uma concentração de anticorpos ligantes IgG antipolissacáridos pneumocócicos $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ 1 mês após a série de imunização primária, sendo esta a abordagem utilizada nas comparações de imunogenicidade de Prevenar 13 com Prevenar de acordo com as recomendações da OMS.

Mais de 85% atingiram uma concentração de anticorpos ligantes IgG antipolissacáridos pneumocócicos $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ 1 mês após a série de imunização primária em lactentes, exceto para os serotipos 5 (71,7%), 6A (82,7%) e 6B (72,7%) no grupo pré-termo. Para estes 3 serotipos, a proporção de respondedores entre os lactentes pré-termo foi significativamente mais baixa do que nos lactentes de termo. Aproximadamente um mês após a dose de reforço, a proporção de indivíduos em cada grupo a atingir este limiar da concentração de anticorpos foi $>97\%$, exceto para o serotipo 3 (71% em lactentes pré-termo e 79% em lactentes de termo). Desconhece-se se a memória imunológica para todos os serotipos é induzida em lactentes pré-termo. Em geral, as CMG de IgG antisserotipo foram mais baixas para os lactentes pré-termo do que para os lactentes de termo.

Após a série de imunização primária em lactentes, os TMGs OPA em lactentes pré-termo foram semelhantes aos dos lactentes de termo exceto para o serotipo 5, que foi inferior nos lactentes pré-termo. Os TMGs OPA após a dose de reforço, relativamente aos observados após a série de imunização primária em lactentes, foram semelhantes ou inferiores para 4 serotipos (4, 14, 18C e 19F) e foram, do ponto de vista estatístico, significativamente superiores para 6 dos 13 serotipos (1, 3, 5, 7F, 9V e 19A) em lactentes pré-termo, em comparação com 10 dos 13 serotipos (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A e 23F) em lactentes de termo.

Crianças (12-59 meses) completamente imunizadas com Prevenar (7-valente)

Após a administração de uma dose única de Prevenar 13 a crianças (12-59 meses) consideradas completamente imunizadas com Prevenar (7-valente) (com série de imunização primária de 2 ou de 3 doses, seguida da dose de reforço), a proporção que alcançou níveis séricos de IgG $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ e títulos OPA $\geq 1:8$ foi, pelo menos, 90%. No entanto, 3 (serotipos 1, 5 e 6A) dos 6 serotipos adicionais demonstraram CMG de IgG e TMG OPA inferiores, quando comparados com crianças que receberam pelo menos uma dose prévia de Prevenar 13. A relevância clínica dos valores inferiores de CMG e TMG é atualmente desconhecida.

Crianças (12-23 meses) não vacinadas

Estudos em crianças (12-23 meses) não vacinadas com Prevenar (7-valente) demonstraram que são necessárias 2 doses para se atingir concentrações séricas de IgG para 6B e 23F semelhantes às induzidas pela série de imunização de 3 doses em lactentes.

Crianças e adolescentes entre os 5 e 17 anos

Num estudo aberto em 592 crianças e adolescentes saudáveis, incluindo indivíduos com asma (17,4%), que podem estar predispostos a infecção pneumocócica, Prevenar 13 induziu respostas imunitárias aos 13 serotipos. Foi administrada uma única dose de Prevenar 13 a crianças entre os 5 e os 10 anos de idade previamente vacinadas com pelo menos 1 dose de Prevenar, e a crianças e adolescentes entre os 10 e os 17 anos de idade que nunca tinham recebido uma vacina pneumocócica.

Tanto no grupo das crianças entre os 5 e os 10 anos como no grupo das crianças e adolescentes entre os 10 e os 17 anos, a resposta imunitária a Prevenar 13 foi não-inferior à de Prevenar para os 7 serotipos comuns e à resposta imunitária a Prevenar 13 para os 6 serotipos adicionais, após a quarta dose em crianças vacinadas aos 2, 4, 6 e 12-15 meses de idade, conforme aferido por medição da IgG sérica.

Nas crianças e adolescentes entre os 10 e os 17 anos de idade, os TMG OPA 1 mês após a vacinação demonstraram ser não-inferiores aos TMG OPA no grupo etário entre os 5 e os 10 anos para 12 dos 13 serotipos (com exceção do serotipo 3).

Respostas imunitárias após administração subcutânea

A administração subcutânea de Prevenar 13 foi avaliada num estudo não comparativo em 185 crianças e lactentes japoneses saudáveis que receberam 4 doses, aos 2, 4, 6 e 12-15 meses de idade. O estudo demonstrou que a segurança e a imunogenicidade foram, em geral, comparáveis com observações resultantes de estudos com administração intramuscular.

Efetividade de Prevenar 13

Doença Invasiva Pneumocócica

Dados publicados pelo Public Health England demonstraram que, em Inglaterra e no País de Gales, quatro anos após a introdução de Prevenar num esquema com série de imunização primária de duas doses em lactentes seguida de dose de reforço no segundo ano de vida, e com uma taxa de cobertura da vacina de 94%, verificou-se uma redução de 98% (IC 95%, 95; 99) da doença causada pelos 7

serotipos da vacina. Posteriormente, quatro anos após a transição para Prevenar_13, a diminuição adicional da incidência da DIP causada pelos 7 serotipos de Prevenar variou entre 76% nas crianças com menos de 2 anos de idade, e 91% nas crianças entre os 5 e os 14 anos de idade. As reduções específicas de serotipo para cada um dos 5 serotipos adicionais de Prevenar_13 (não se observaram casos de DIP por serotipo 5) por grupo etário são apresentadas na Tabela 2, e variaram entre 68% (serotipo 3) e 100% (serotipo 6A) em crianças com menos de 5 anos de idade. Foram também observadas diminuições significativas da incidência em crianças mais velhas, não vacinadas com Prevenar 13 (efeito indireto).

Tabela 2: Número de casos específicos por serotipo e diminuições na incidência da DIP em 2013/14 vs 2008/09-2009/10 (2008/10) por idade em Inglaterra e País de Gales									
	< 5 anos de idade			5 a 64 anos de idade			≥ 65 anos de idade		
	2008-10 [§]	2013/14 [§]	Diminuição da incidência % (IC 95%*)	2008-10 [§]	2013/14 [§]	Diminuição da incidência % (IC 95%*)	2008-10 [§]	2013/14 [§]	Diminuição da incidência % (IC 95%*)
Serotipos adicionais incluídos em Prevenar 13									
1	59 (54)	5 (5)	91% (98%; 68%)**	458 (382)	77 (71)	83% (88%; 74%)**	102 (89)	13 (13)	87% (94%; 72%)**
3	26 (24)	8 (8)	68% (89%; 6%)	178 (148)	73 (68)	59% (72%; 38%)**	256 (224)	143 (146)	44% (57%; 27%)**
6A	10 (9)	0 (0)	100% (100%; 62%)**	53 (44)	5 (5)	90% (97%; 56%)**	94 (82)	5 (5)	95% (99%; 81%)**
7F	90 (82)	8 (8)	91% (97%; 74%)**	430 (361)	160 (148)	63% (71%; 50%)**	173 (152)	75 (77)	56% (70%; 37%)**
19A	85 (77)	7 (7)	91% (97%; 75%)**	225 (191)	104 (97)	54% (65%; 32%)**	279 (246)	97 (99)	65% (75%; 53%)**
[§] Corrigido para a proporção de amostras serotipadas, idades em falta, denominador vs 2009/10, e tendência da doença invasiva pneumocócica total até 2009/10 (data após a qual não se aplicou qualquer correção de tendência). * IC 95% inflacionado de um intervalo de Poisson baseado na sobre dispersão de 2,1 observada na modelação de todos os dados de DIP pré-Prevenar de 2000-06. ** p < 0,005 para considerar o serotipo 6A onde p = 0,002									

Otite média (OM)

Um estudo publicado, realizado em Israel, com administração de um esquema com a série de imunização primária de 2 doses seguida de dose de reforço no segundo ano de vida, documentou o impacto de Prevenar 13 na OM num sistema de vigilância ativa baseado na população, com cultura de fluido do ouvido médio obtido por timpanocentese em crianças israelitas com menos de 2 anos de idade e com OM.

Após a introdução de Prevenar e, posteriormente de Prevenar_13, verificou-se uma redução na incidência de 2,1 para 0,1 casos por 1000 crianças (95%) causados pelos serotipos de Prevenar e serotipo 6A, e uma redução de 0,9 para 0,1 casos por 1000 crianças (89%) causados pelos serotipos adicionais 1, 3, 5, 7F e 19A incluídos em Prevenar 13. A incidência anual global de OM

pneumocócica diminuiu de 9,6 para 2,1 casos por 1000 crianças (78%), entre julho de 2004 (antes da introdução de Prevenar) e junho de 2013 (após a introdução de Prevenar 13).

Pneumonia

Num estudo observacional multicêntrico realizado em França, em que se compararam os períodos antes e após a transição de Prevenar para Prevenar 13, verificou-se uma redução de 16% (de 2060 para 1725 casos) em todos os casos de pneumonia adquirida na comunidade (PAC) em crianças com idade entre 1 mês e 15 anos nos serviços de urgência. A diminuição dos casos de PAC com derrame pleural foi de 53% (de 167 para 79 casos) ($p < 0,001$) e a diminuição de casos de PAC pneumocócica confirmados microbiologicamente foi de 63% (de 64 para 24 casos) ($p < 0,001$). Dois anos, após a introdução de Prevenar_13, o número total de casos de PAC causados pelos 6 serotipos adicionais de Prevenar 13 diminuiu de 27 para 7 isolados (74%).

A redução nos casos de pneumonia por todas as causas foi mais acentuada nas crianças mais jovens vacinadas, com uma diminuição de 31,8% (de 757 para 516 casos) e de 16,6% (de 833 para 695 casos) nos grupos etários com idade inferior a 2 anos e de 2 a 5 anos, respetivamente. A incidência nas crianças mais velhas, predominantemente crianças não vacinadas (> 5 anos), não se alterou durante o estudo.

Num sistema de vigilância contínua (2004 a 2013) que documenta o impacto de Prevenar e, posteriormente, de Prevenar 13 na PAC em crianças com menos de 5 anos no sul de Israel, com uma série de imunização primária de duas doses seguida de dose de reforço no segundo ano de vida, observou-se uma redução de 68% (IC 95%, 73; 61) das consultas de ambulatório, e de 32% (IC 95%, 39; 22) dos internamentos por PAC alveolar, comparando o período após a introdução de Prevenar 13 com o período anterior à introdução de Prevenar.

Efeito na colonização nasofaríngea

Num estudo de vigilância em França, em crianças com otite média aguda, foram avaliadas as alterações na colonização nasofaríngea (NF) dos serotipos pneumocócicos, após a introdução de Prevenar (7-valente), e posteriormente Prevenar 13. Prevenar 13 reduziu significativamente a colonização NF combinada dos 6 serotipos adicionais (e do serotipo 6C) e individualmente dos serotipos 6C, 7F, 19A, quando comparado com Prevenar. Foi igualmente observada uma redução na colonização do serotipo 3 (2,5% vs 1,1%; $p=0,1$). Não se observou colonização dos serotipos 1 e 5.

O efeito da vacina pneumocócica conjugada na colonização nasofaríngea foi estudado em Israel, num ensaio aleatorizado, em dupla ocultação, no qual os lactentes receberam Prevenar 13 ou Prevenar (7-valente) aos 2, 4, 6 e 12 meses. Prevenar 13 reduziu significativamente a aquisição NF combinada, identificada *de novo*, dos 6 serotipos adicionais (e do serotipo 6C) e individualmente dos serotipos 1, 6A, 6C, 7F, 19A, quando comparado com Prevenar. Não se observou uma redução no serotipo 3 e para o serotipo 5 a colonização foi demasiado rara para se avaliar o impacto. Para 6 dos restantes 7 serotipos comuns, observaram-se taxas de aquisição NF semelhantes em ambos os grupos vacinados; para o serotipo 19F observou-se uma redução significativa.

Neste estudo foram documentadas reduções nos serotipos 19A, 19F e 6A do *S. pneumoniae* não sensíveis a vários antibióticos. As reduções variaram entre 34% e 62%, dependendo do serotipo e do antibiótico.

Eficácia protetora de Prevenar (vacina 7-valente) em lactentes e crianças

A eficácia de Prevenar 7-valente foi avaliada em dois estudos principais – o estudo Kaiser Permanente na Califórnia do Norte (NCKP) e o estudo Finlandês na Otite Média (FinOM). Ambos os estudos foram aleatorizados, em dupla ocultação, com controlo ativo, nos quais os lactentes foram aleatorizados para efetuar Prevenar ou a vacina controlo (NCKP, vacina meningocócica do serogrupo C conjugada com CRM [MnCC]; FinOM, vacina da hepatite B) em séries de quatro doses aos 2, 4, 6 e

12 - 15 meses de idade. Os resultados de eficácia destes estudos (na doença pneumocócica invasiva, pneumonia e otite média aguda) são apresentados abaixo (Tabela 3).

Tabela 3: Resumo de eficácia de Prevenar 7-valente¹			
Parâmetro	N	EV²	IC 95%
NCKP: DIP causada por serotipo da vacina ³	30.258	97%	85; 100
NCKP: Pneumonia clínica com radiografia torácica anormal	23.746	35%	4; 56
NCKP: Otite Média Aguda (OMA) ⁴	23.746		
Total de episódios		7%	4; 10
OMA recorrente (3 episódios em 6 meses, ou 4 episódios em 1 ano)		9%	3; 15
OMA recorrente (5 episódios em 6 meses, ou 6 episódios em 1 ano)		23%	7; 36
Inserção de tubo de timpanostomia		20%	2; 35
FinOM: OMA	1.662		
Total de episódios		6%	-4; 16
Total de OMA pneumocócica		34%	21; 45
OMA causada por serotipo da vacina		57%	44; 67
¹ Por protocolo			
² Eficácia da vacina			
³ outubro 1995 a 20 abril 1999			
⁴ outubro 1995 a 30 abril 1998			

Efetividade de Prevenar (7-valente)

A efetividade (efeitos direto e indireto) de Prevenar 7-valente contra a doença pneumocócica tem sido avaliada em programas de vacinação com séries de imunização primária de duas ou três doses, seguidas de dose de reforço (Tabela 4). Após a generalização do uso de Prevenar, a incidência de DIP tem sido reduzida substancialmente e de forma consistente.

Utilizando o método de rastreio, as estimativas de efetividade específica de serotipo da administração de 2 doses a lactentes com menos de 1 ano de idade no Reino Unido foram de 66% (-29, 91%) e 100% (25, 100%) para os serotipos 6B e 23F, respetivamente.

Tabela 4. Resumo da efetividade de Prevenar 7-valente na doença invasiva pneumocócica			
País (ano da introdução)	Esquema recomendado	Redução da doença, %	IC 95%
Reino Unido (Inglaterra & País de Gales) ¹ (2006)	2, 4, + 13 meses	<u>Serotipos da Vacina:</u> Duas doses a lactentes com menos de 1 ano de idade: 85%	49; 95%
EUA (2000)	2, 4, 6, +12-15 meses		
Crianças < 5 ²		Serotipos da Vacina: 98% Todos os serotipos: 77%	97; 99% 73; 79%
Indivíduos ≥ 65 ³		Serotipos da Vacina: 76% Todos os serotipos: 38%	NA NA
Canada (Quebec) ⁴ (2004)	2, 4, + 12 meses	Todos os serotipos: 73% <u>Serotipos da Vacina:</u> Série de 2 doses em lactentes: 99% Esquema completo: 100%	NA 92; 100% 82; 100%
¹ Crianças < 2 anos de idade. Efetividade da vacina calculada desde junho de 2008 (método de Broome).			
² Dados de 2005.			
³ Dados de 2004.			
⁴ Crianças < 5 anos de idade. Janeiro 2005 a dezembro 2007. Efetividade completa do esquema de rotina 2+1 ainda não disponível.			

Otite Média Aguda

A efetividade de Prevenar num esquema 3+1 foi também observada contra a otite média aguda e

pneumonia desde a sua introdução num programa nacional de imunização. Numa avaliação retrospectiva de uma grande base de dados de seguros nos EUA, as consultas médicas por OMA foram reduzidas em 42,7% (IC 95%, 42,4-43,1%), e as prescrições para tratamento de OMA em 41,9%, em crianças com menos de 2 anos de idade, comparativamente com a linha basal prévia à autorização de introdução no mercado da vacina (2004 vs. 1997-99). Numa análise semelhante, os internamentos e as consultas médicas em ambulatório devidas a pneumonia por todas as causas foram reduzidas em 52,4% e 41,1%, respetivamente. Para os acontecimentos especificamente identificados como pneumonia pneumocócica, as reduções observadas em internamentos e consultas em ambulatório foram de 57,6% e 46,9%, respetivamente, em crianças com menos de 2 anos de idade, comparativamente com a linha basal prévia à autorização de introdução no mercado da vacina (2004 vs. 1997-99). Apesar de não se poder inferir uma relação direta de causa e efeito, a partir de análises observacionais deste tipo, estes resultados sugerem que Prevenar desempenha um papel importante na redução do impacto das doenças das mucosas (OMA e pneumonia) na população alvo.

Estudo de eficácia em adultos com idade igual ou superior a 65 anos

A eficácia contra a DIP e a PAC pneumocócica causada pelos serotipos incluídos na vacina foi avaliada num estudo de larga escala, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo (Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults–CAPiTA) realizado na Holanda. 84.496 adultos com idade igual ou superior a 65 anos foram vacinados com uma dose única de Prevenar 13 ou placebo, numa aleatorização de 1:1.

O estudo CAPiTA incluiu voluntários com idade igual ou superior a 65 anos, cujas características demográficas e clínicas podem diferir das dos indivíduos que pretendem ser vacinados.

Um primeiro episódio de pneumonia confirmada por raio-X ao tórax, e com internamento, foi observado em cerca de 2% dessa população (n=1.814 doentes), dos quais 329 casos foram confirmados como PAC pneumocócica e 182 casos como PAC pneumocócica causada pelos serotipos da vacina nas populações *por-protocolo* e com intenção de tratar modificada (mITT).

A eficácia foi demonstrada para os *endpoints* primário e secundários na população *por-protocolo* (Tabela 5).

Tabela 5: Eficácia da vacina (EV) para os <i>endpoints</i> primário e secundários do estudo CAPiTA (população <i>por protocolo</i>)					
<i>Endpoint</i> de eficácia	Casos			EV (%) (IC de 95,2%)	Valor p
	Total	Grupo Prevenar 13	Grupo Placebo		
<i>Endpoint</i> primário					
Primeiro episódio de PAC pneumocócica causada pelos serotipos da vacina confirmada	139	49	90	45,56 (21,82; 62,49)	0,0006
<i>Endpoints</i> secundários					
Primeiro episódio de PAC pneumocócica causada pelos serotipos da vacina NB/NI¹ confirmada	93	33	60	45,00 (14,21; 65,31)	0,0067
Primeiro episódio de VT-DIP²	35	7	28	75,00 (41,06; 90,87)	0,0005
¹ NB/NI – não bacteriémica/não invasiva ² VT-DIP – doença invasiva pneumocócica causada pelos serotipos da vacina					

A duração da eficácia protetora contra um primeiro episódio de PAC pneumocócica causada pelos serotipos da vacina, PAC pneumocócica NB/NI causada pelos serotipos da vacina e DIP causada pelos serotipos da vacina manteve-se ao longo do estudo de 4 anos.

O estudo não foi concebido para demonstrar eficácia em subgrupos, e o número de indivíduos com idade igual ou superior a 85 anos não foi suficiente para demonstrar a eficácia neste grupo etário.

Uma análise *post-hoc* foi utilizada para estimar os seguintes resultados de saúde pública para a PAC clínica (conforme definido no estudo CAPiTA e com base em resultados clínicos, independentemente da existência de infiltrados radiológicos ou confirmação etiológica): eficácia da vacina (EV), redução da taxa de incidência (IRR) e número necessário para vacinar (NNV) (Tabela 6).

A IRR, também referida como incidência de doenças prevenível por vacinação, é o número de casos de doenças preveníveis por vacinação por 100.000 pessoas-ano de observação.

Na Tabela 6, o NNV é uma medida que quantifica o número de pessoas que devem ser vacinadas para evitar um caso clínico de PAC.

Tabela 6: Eficácia da vacina (EV) contra a PAC clínica*							
	Episódios		Eficácia da vacina ¹ % (IC de 95%) (valor p unilateral)	Incidência por 100.000 pessoas-ano de observação (PYO)		Redução da taxa de incidência ² (IC de 95%)	Número necessário para vacinar ³
	Prevenar 13	Placebo		Prevenar 13	Placebo		
Análise de todos os episódios	1375	1495	8,1 (-0,6; 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3; 149,6)	277
Análise de primeiros episódios	1126	1214	7,3 (-0,4; 14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7; 108,7)	378

* Doentes com, pelo menos, 2 dos seguintes critérios: tosse; expectoração purulenta, temperatura > 38°C ou < 36,1°C; pneumonia (resultados obtidos por auscultação); leucocitose; valor da proteína C-reativa > 3 vezes o limite superior normal; hipoxemia com uma pressão parcial de oxigênio < 60 mmHg ao respirar ar ambiente.
¹ Foi utilizado um modelo de regressão de Poisson com efeitos aleatórios para calcular a EV.
² Por 100.000 pessoas-ano de observação. A IRR é calculada como a incidência do grupo que recebeu placebo menos a incidência do grupo que recebeu a vacina, e foi matematicamente equivalente à EV × incidência do grupo placebo.
³ Com base numa duração de proteção de 5 anos. O NNV não é uma taxa, indicando antes o número de casos evitados num determinado número de pessoas vacinadas. O NNV também considera a duração do ensaio ou a duração de proteção e é calculado como 1 dividido pelo produto da IRR e da duração de proteção (ou duração do ensaio) [= 1/(IRR × duração)].

Estudos de imunogenicidade em adultos com idade igual ou superior a 18 anos e em idosos

Em adultos não foi definido um limite de concentração de anticorpos IgG antipolissacáridos pneumocócicos específicos de serotipo associado a proteção. Em todos os ensaios clínicos de referência, foi utilizado, como alternativa, um ensaio de opsonofagocitose específico de serotipo (OPA), para avaliar a potencial eficácia contra doença invasiva pneumocócica e pneumonia. Foram calculados os títulos médios geométricos (TMG) dos anticorpos funcionais OPA, medidos 1 mês após cada vacinação. Os títulos de anticorpos OPA foram expressos como o recíproco da diluição sérica mais elevada que reduz a sobrevivência do pneumococo em pelo menos 50%.

Os ensaios de referência de Prevenar 13 foram desenhados para avaliar se as respostas dos anticorpos funcionais OPA, um mês após a administração da vacina, são não inferiores para os 13 serotipos, e superiores para alguns dos 12 serotipos em comum com a vacina licenciada pneumocócica polissacárida 23-valente [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F]. A resposta ao serotipo 6A, incluído apenas em Prevenar 13, foi avaliada através da demonstração de um aumento do título específico OPA, 4 vezes superior aos níveis de pré-imunização.

Foram realizados cinco ensaios clínicos na Europa e nos EUA, para avaliar a imunogenicidade de Prevenar 13, em diferentes grupos etários com idades a variar entre os 18-95 anos. Atualmente, os ensaios clínicos com Prevenar 13 fornecem dados de imunogenicidade em adultos de idade igual ou superior a 18 anos, incluindo adultos de idade igual ou superior a 65 anos anteriormente vacinados com uma ou mais doses da vacina pneumocócica polissacárida 23-valente, pelo menos, nos 5 anos anteriores ao recrutamento. Cada ensaio incluiu adultos saudáveis e adultos imunocompetentes, com condições subjacentes estáveis, conhecidas por predispor os indivíduos a infeções pneumocócicas (i.e., doença cardiovascular crónica, doença pulmonar crónica incluindo asma, doenças renais e diabetes *mellitus*, doença hepática crónica incluindo doença hepática alcoólica), e adultos com fatores de risco, tais como tabagismo e consumo excessivo de álcool.

A imunogenicidade e a segurança de Prevenar 13, foram demonstradas em adultos com idade igual ou superior a 18 anos, incluindo naqueles anteriormente vacinados com uma vacina pneumocócica polissacárida.

Adultos não vacinados anteriormente com a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente

Num ensaio de comparação direta, realizado em adultos com 60-64 anos de idade, os participantes receberam uma dose única de Prevenar 13 ou de vacina pneumocócica polissacárida 23-valente. No mesmo estudo, um outro grupo de adultos com 50-59 anos de idade e um outro grupo de adultos com 18-49 anos de idade receberam uma dose única de Prevenar 13.

A Tabela 7 compara os TMG OPA, 1 mês após a dose, em adultos com 60-64 anos de idade vacinados com uma dose única de Prevenar 13 ou de vacina pneumocócica polissacárida 23-valente, e em adultos com 50-59 anos de idade vacinados com uma dose única de Prevenar 13.

Tabela 7: TMG OPA em adultos com 60-64 anos de idade vacinados com Prevenar 13 ou vacina pneumocócica polissacárida 23-valente (VPP23) e em adultos com 50-59 anos de idade vacinados com Prevenar 13^{a,b,c}							
Serotipo	Prevenar 13	Prevenar 13	VPP23	Prevenar 13		Prevenar 13 em relação à	
	50-59 Anos N=350-384	60-64 Anos N=359-404	60-64 Anos N=367-402	50-59 em relação a 60-64 anos	(IC 95%)	60-64 Anos	(IC 95%)
	TMG	TMG	TMG	RMG		RMG	
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)

^a Não-inferioridade, definida como o limite inferior das duas extremidades do IC a 95% para o RMG (Rácio Médio Geométrico), superior a 0,5.

^b Resposta superior estatisticamente significativa, definida como o limite inferior das duas extremidades do IC a 95% para o RMG, superior a 1.

^c Para o serotipo 6A[†], incluído apenas em Prevenar 13, resposta superior estatisticamente significativa, definida como o limite inferior das duas extremidades do IC a 95% para o RMG superior a 2.

Em adultos com 60-64 anos de idade, para os doze serotipos comuns a ambas as vacinas, os TMG OPA com Prevenar 13 foram não inferiores aos TMG OPA induzidos pela vacina pneumocócica polissacárida 23-valente. Para 9 serotipos, observou-se uma superioridade estatisticamente significativa dos títulos de anticorpos OPA nos adultos aos quais foi administrado Prevenar 13.

Em adultos com 50-59 anos de idade, os TMG OPA para todos os 13 serotipos de Prevenir 13 foram não inferiores às respostas com Prevenir 13 em adultos com 60-64 anos de idade. Para 9 serotipos, as respostas imunitárias estavam relacionadas com a idade, apresentando os adultos do grupo com 50-59 anos uma resposta superior estatisticamente significativa à dos adultos com 60-64 anos de idade.

Em todos os adultos ≥ 50 anos vacinados com uma dose única de Prevenir 13, os títulos de anticorpos OPA para o serotipo 6A foram significativamente superiores do que os dos adultos ≥ 60 anos vacinados com uma dose única da vacina pneumocócica polissacárida 23-valente.

Um ano após a vacinação com Prevenir 13, os títulos de anticorpos OPA tinham diminuído, em comparação com o mês após a vacinação, contudo, em todos os serotipos os títulos de anticorpos OPA permaneceram mais elevados que os níveis na linha basal:

	Níveis dos TMG OPA na linha basal	Níveis dos TMG OPA um ano após Prevenir 13
Adultos com 50-59 anos não vacinados anteriormente com a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente	5 a 45	20 a 1234
Adultos 60-64 anos não vacinados anteriormente com a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente	5 a 37	19 a 733

A Tabela 8 mostra os TMG OPA 1 mês após uma dose única de Prevenir 13 em adultos com 18-49 anos de idade, em comparação com adultos com 60-64 anos de idade.

Tabela 8: TMG OPA em adultos com 18-49 e 60-64 anos de idade vacinados com Prevenir 13^{a,b}				
	18-49 anos N=836-866	60-64 anos N=359-404	18-49 anos em relação a 60-64 anos	
Serotipo	TMG ^b	TMG ^b	RMG	(IC 95% ^c)
1	353	146	2,4	(2,03; 2,87)
3	91	93	1,0	(0,84; 1,13)
4	4747	2062	2,3	(1,92; 2,76)
5	386	199	1,9	(1,55; 2,42)
6A	5746	2593	2,2	(1,84; 2,67)
6B	9813	1984	4,9	(4,13; 5,93)
7F	3249	1120	2,9	(2,41; 3,49)
9V	3339	1164	2,9	(2,34; 3,52)
14	2983	612	4,9	(4,01; 5,93)
18C	3989	1726	2,3	(1,91; 2,79)
19A	1580	682	2,3	(2,02; 2,66)
19F	1533	517	3,0	(2,44; 3,60)
23F	1570	375	4,2	(3,31; 5,31)

^a Não-inferioridade, definida como o limite inferior das duas extremidades do IC a 95% para o RMG (Rácio Médio Geométrico), superior a 0,5.

^b Resposta superior estatisticamente significativa, definida como o limite inferior das duas extremidades do IC a 95% para o RMG, superior a 1.

^c Os intervalos de confiança (IC) do rácio são retrotransformações de um intervalo de confiança com base na distribuição t de Student para a média de diferenças dos logaritmos das medidas.

Em adultos com 18-49 anos de idade, os TMG OPA para todos os 13 serotipos de Prevenir 13 foram não inferiores às respostas com Prevenir 13 em adultos com 60-64 anos de idade.

Um ano após a vacinação com Prevenir 13, os títulos de anticorpos OPA tinham diminuído, em comparação com o mês após a vacinação; contudo, em todos os serotipos, os títulos de anticorpos OPA permaneceram mais elevados que os níveis na linha basal:

	Níveis dos TMG OPA na linha basal	Níveis dos TMG OPA um ano após Prevenar 13
Adultos com 18-49 anos não vacinados anteriormente com a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente	5 a 186	23 a 2948

Adultos vacinados anteriormente com a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente

As respostas imunitárias a Prevenar 13 e à vacina pneumocócica polissacárida 23-valente foram comparadas, num ensaio direto, em adultos ≥ 70 anos, que tinham recebido uma dose única de vacina pneumocócica polissacárida, pelo menos, nos 5 anos anteriores a este estudo.

A Tabela 9 compara os TMG OPA, 1 mês após a dose, em adultos ≥ 70 anos anteriormente vacinados com a vacina pneumocócica polissacárida e que receberam uma dose única de Prevenar 13 ou de vacina pneumocócica polissacárida 23-valente.

Tabela 9 – TMG OPA em adultos de idade ≥ 70 anos vacinados com a vacina pneumocócica polissacárida, que receberam Prevenar 13 ou vacina pneumocócica polissacárida 23-valente (VPP23)^{a,b,c}				
Serotipo	Prevenar 13 N=400-426	VPP23 N=395-445	TMG OPA de Prevenar 13 em relação à VPP23	
	TMG OPA	TMG OPA	RMG	(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)

^a Não-inferioridade, definida como o limite inferior das duas extremidades do IC a 95% para o RMG (Rácio Médio Geométrico) superior a 0,5.
^b Resposta superior estatisticamente significativa, definida como o limite inferior das duas extremidades do IC a 95% para o RMG superior a 1.
^c Para o serotipo 6A[†], incluído apenas em Prevenar 13, resposta estatisticamente significativa, definida como o limite inferior das duas extremidades do IC a 95% para o RMG superior a 2.

Em adultos vacinados com a vacina pneumocócica polissacárida pelo menos 5 anos antes do ensaio clínico, a resposta dos TMG OPA com Prevenar 13 foi não inferior à da vacina pneumocócica polissacárida 23-valente para os 12 serotipos em comum. Neste estudo, foi ainda demonstrado que os TMG OPA apresentavam uma superioridade estatisticamente significativa para 10 dos 12 serotipos em comum. As respostas imunitárias ao serotipo 6A, após a vacinação com Prevenar 13, apresentavam uma superioridade estatisticamente significativa comparativamente com a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente.

Um ano após a vacinação com Prevenar 13, em adultos com idade igual ou superior a 70 anos, vacinados com a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente pelo menos 5 anos antes da entrada no estudo, os títulos de anticorpos OPA tinham diminuído, em comparação com o mês após a vacinação, contudo, para todos os serotipos, os títulos de anticorpos OPA permaneciam mais elevados que os níveis na linha basal:

	Níveis dos TMG OPA na linha basal	Níveis dos TMG OPA um ano após Prevenar 13
Adultos \geq 70 anos vacinados com a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente pelo menos nos 5 anos anteriores	9 a 122	18 a 381

Respostas imunitárias em Populações Especiais

Os indivíduos com as condições descritas abaixo apresentam um maior risco de doença pneumocócica. A relevância clínica dos níveis de anticorpos induzidos por Prevenar 13 nestas populações especiais é desconhecida.

Doença de células falciformes

Foi realizado um estudo aberto, de braço único em França, Itália, Reino Unido, Estados Unidos, Líbano, Egito e Arábia Saudita com 2 doses de Prevenar 13, administradas com um intervalo de 6 meses, em 158 crianças e adolescentes \geq 6 a $<$ 18 anos de idade com doença de células falciformes, e que tinham sido previamente vacinados com uma ou mais doses de vacina pneumocócica polissacárida 23-valente, pelo menos 6 meses antes da entrada no estudo. Após a primeira vacinação, Prevenar 13 induziu níveis de anticorpos medidos por CMGs de IgG e TMGs OPA que foram, do ponto de vista estatístico, significativamente superiores aos níveis anteriores à vacinação. Após a segunda dose, as respostas imunitárias mostraram-se comparáveis às obtidas após a primeira dose. Um ano após a segunda dose, os níveis de anticorpos medidos por CMGs de IgG e TMGs OPA foram superiores aos níveis anteriores à primeira dose de Prevenar 13, com exceção dos CMGs de IgG para os serotipos 3 e 5, que foram numericamente semelhantes.

Dados de imunogenicidade adicionais para Prevenar (7-valente): crianças com doença de células falciformes

A imunogenicidade de Prevenar foi investigada num estudo aberto, multicêntrico em 49 lactentes com doença de células falciformes. As crianças foram vacinadas com Prevenar (3 doses com um intervalo de um mês a partir dos 2 meses de idade), 46 destas crianças também receberam uma vacina pneumocócica polissacárida 23-valente aos 15-18 meses de idade. Após a imunização primária, 95,6% destes indivíduos apresentaram níveis de anticorpos de pelo menos 0,35 μ g/ml para todos os sete serotipos de Prevenar. Foi observado um aumento significativo nas concentrações de anticorpos contra os sete serotipos após a vacinação polissacárida, o que sugere que a memória imunológica foi bem estabelecida.

Infeção por VIH

Crianças e adultos não vacinados anteriormente com uma vacina pneumocócica

Crianças e adultos infetados com VIH com $CD4 \geq 200$ células/ μ l (média de 717,0 células/ μ l), carga viral $<$ 50.000 cópias/ml (média de 2090,0 cópias/ml), sem doenças ativas relacionadas com SIDA e que não tenham sido previamente vacinados com uma vacina pneumocócica receberam 3 doses de Prevenar 13. Segundo as recomendações gerais, foi administrada, posteriormente, uma dose única da vacina pneumocócica polissacárida 23-valente. As vacinas foram administradas com intervalos de 1 mês. Foram avaliadas as respostas imunitárias em 259-270 indivíduos elegíveis aproximadamente 1 mês após cada dose da vacina. Após a primeira dose, Prevenar 13 induziu níveis de anticorpos medidos por CMGs de IgG e TMGs OPA que foram, do ponto de vista estatístico, significativamente superiores aos níveis anteriores à vacinação. Após a segunda e terceira dose de Prevenar 13, as respostas imunitárias foram comparáveis ou superiores às obtidas após a primeira dose.

Adultos vacinados anteriormente com a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente

Adultos \geq 18 anos de idade infetados com VIH com $CD4 \geq 200$ células/ μ l (média de 609,1 células/ μ l) e carga viral $<$ 50.000 cópias/ml (média de 330,6 cópias/ml), sem doenças ativas relacionadas com SIDA e previamente vacinados com vacina pneumocócica polissacárida 23-valente administrada pelo menos 6 meses antes da entrada no estudo receberam 3 doses de Prevenar 13, no momento de entrada no estudo e 6 e 12 meses após a primeira dose de Prevenar 13. Foram avaliadas as respostas

imunitárias em 231-255 indivíduos elegíveis aproximadamente 1 mês após cada dose de Prevenar 13. Após a primeira dose, Prevenar 13 induziu níveis de anticorpos medidos por CMGs de IgG e TMGs OPA que foram, do ponto de vista estatístico, significativamente superiores aos níveis anteriores à vacinação. Após a segunda e terceira dose de Prevenar 13, as respostas imunitárias foram comparáveis ou superiores às obtidas após a primeira dose. No estudo, 162 participantes tinham recebido, anteriormente uma dose da vacina pneumocócica polissacárida 23-valente, 143 participantes tinham recebido anteriormente duas doses da vacina polissacárida 23-valente e 26 participantes mais de duas doses de vacina polissacárida 23 valente. Os participantes que receberam duas ou mais doses anteriores de vacina pneumocócica polissacárida 23-valente apresentaram uma resposta imunitária semelhante à dos indivíduos que receberam uma única dose anterior.

Transplante de células estaminais hematopoiéticas

Crianças e adultos com um transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas aos ≥ 2 anos de idade com remissão hematológica completa da doença subjacente ou com uma remissão parcial muito boa no caso do linfoma e mieloma receberam três doses de Prevenar 13 com um intervalo de pelo menos 1 mês entre cada dose. A primeira dose foi administrada 3 a 6 meses após o transplante. A quarta dose (reforço) de Prevenar 13 foi administrada 6 meses após a terceira dose. Segundo as recomendações gerais, foi administrada, 1 mês após a quarta dose de Prevenar 13, uma dose única da vacina pneumocócica polissacárida 23-valente. Foram avaliadas as respostas imunitárias medidas por CMGs de IgG em 168-211 indivíduos elegíveis aproximadamente 1 mês após a vacinação. Prevenar 13 induziu níveis de anticorpos superiores após cada dose de Prevenar 13. As respostas imunitárias após a quarta dose de Prevenar 13 foram significativamente superiores para todos os serotipos em comparação com após a terceira dose. Os títulos de anticorpos funcionais (títulos de anticorpos OPA) não foram medidos neste estudo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos revelaram não existirem riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única e repetida, tolerância local e toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio
Ácido succínico
Polissorbato 80
2-fenoxietanol
Água para preparações injetáveis

Para adjuvantes, ver secção 2.

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Após a primeira utilização:

Uma vez aberto, o medicamento pode ser conservado por um período máximo de 28 dias a 2°C - 8°C. Outros prazos e condições de conservação durante a utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.

Para condições de conservação do medicamento após abertura inicial, ver a secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Recipiente (vidro tipo I) contendo 2 ml (4 doses de 0,5 ml) de suspensão injetável, com uma rolha de borracha cinzenta de clorobutilo, isenta de látex, selado com uma cápsula de alumínio e uma tampa de polipropileno tipo *flip-off*.

Embalagens de 1, 5, 10, 25 e 50.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Durante o armazenamento, pode observar-se um depósito branco e sobrenadante claro. Tal não representa um sinal de deterioração.

A vacina deve ser bem agitada para se obter uma suspensão homogénea branca e deve ser inspecionada visualmente quanto à presença de partículas e/ou alteração do aspeto físico antes da administração. Não usar se o conteúdo se apresentar alterado.

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

Qualquer medicamento não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

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

EU/1/09/590/012
EU/1/09/590/013
EU/1/09/590/014
EU/1/09/590/015
EU/1/09/590/016

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

Data da primeira autorização: 09 de dezembro de 2009

Data da última renovação: 18 de setembro de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes das substâncias ativas de origem biológica

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC
One Burtt Road
Andover, MA 01810
EUA

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irlanda

Wyeth Pharmaceutical Division of Wyeth Holdings LLC
4300 Oak Park
Sanford, NC 27330
EUA

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Pfizer Manufacturing Belgium N.V.
Rijksweg 12
B-2870 Puurs
Bélgica

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

• **Libertação oficial do lote**

Nos termos do artigo 114.º da Diretiva 2001/83/EC, a libertação oficial do lote será feita por um laboratório estatal ou um laboratório designado para esse efeito.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a submissão dos relatórios periódicos de segurança para este medicamento encontram-se estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR**

Embalagem de 1, 10 e 50 seringas pré-cheias, com ou sem agulha – COM BLUE BOX

1. NOME DO MEDICAMENTO

Prevenar 13 suspensão injetável
Vacina pneumocócica polissacárida conjugada (13-valente, adsorvida)

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

1 dose (0,5 ml) contém 2,2 µg de polissacáridos dos serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F e 4,4 µg do serotipo 6B conjugados com a proteína transportadora CRM₁₉₇, adsorvidos em fosfato de alumínio. 1 dose (0,5 ml) contém 0,125 mg de alumínio.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cloreto de sódio, ácido succínico, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão injetável

1 seringa pré-cheia para dose única (0,5 ml) com agulha individual

1 seringa pré-cheia para dose única (0,5 ml) sem agulha

10 seringas pré-cheias para dose única (0,5 ml) com agulhas individuais

10 seringas pré-cheias para dose única (0,5 ml) sem agulhas

50 seringas pré-cheias para dose única (0,5 ml) com agulhas individuais

50 seringas pré-cheias para dose única (0,5 ml) sem agulhas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular.

Agitar bem antes de utilizar.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Prevenar 13 é estável a temperaturas até 25°C durante 4 dias. No fim deste período, Prevenar 13 deve ser administrado ou eliminado.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

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

EU/1/09/590/002 – embalagem de 1 com agulha individual
EU/1/09/590/001 – Embalagem de 1 sem agulha
EU/1/09/590/004 – Embalagem de 10 com agulhas individuais
EU/1/09/590/003 – Embalagem de 10 sem agulhas
EU/1/09/590/006 – Embalagem de 50 com agulhas individuais
EU/1/09/590/005 – Embalagem de 50 sem agulhas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM EXTERIOR**

1, 5, 10, 25, 50 frascos para injetáveis para dose única

1. NOME DO MEDICAMENTO

Prevenar 13 suspensão injetável em frasco para injetáveis para dose única
Vacina pneumocócica polissacárida conjugada (13-valente, adsorvida)

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

1 dose (0,5 ml) contém 2,2 µg de polissacáridos dos serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F e 4,4 µg do serotipo 6B conjugados com a proteína transportadora CRM₁₉₇, adsorvidos em fosfato de alumínio. 1 dose (0,5 ml) contém 0,125 mg de alumínio.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cloreto de sódio, ácido succínico, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão injetável

1 frasco para injetáveis para dose única (0,5 ml)

5 frascos para injetáveis para dose única (0,5 ml)

10 frascos para injetáveis para dose única (0,5 ml)

25 frascos para injetáveis para dose única (0,5 ml)

50 frascos para injetáveis para dose única (0,5 ml)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular.

Agitar bem antes de utilizar.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

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

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

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

EU/1/09/590/007 – embalagem de 1 frasco para injetáveis
EU/1/09/590/008 – embalagem de 5 frascos para injetáveis
EU/1/09/590/009 – embalagem de 10 frascos para injetáveis
EU/1/09/590/010 – embalagem de 25 frascos para injetáveis
EU/1/09/590/011 – embalagem de 50 frascos para injetáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM EXTERIOR**

1, 5, 10, 25, 50 recipientes multidose

1. NOME DO MEDICAMENTO

Prevenar 13 suspensão injetável em recipiente multidose
Vacina pneumocócica polissacárida conjugada (13-valente, adsorvida)

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

1 dose (0,5 ml) contém 2,2 µg de polissacáridos dos serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F e 4,4 µg do serotipo 6B conjugados com a proteína transportadora CRM₁₉₇, adsorvidos em fosfato de alumínio. 1 dose (0,5 ml) contém 0,125 mg de alumínio.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cloreto de sódio, ácido succínico, polissorbato 80, 2-fenoxietanol e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão injetável em recipiente multidose
1 recipiente multidose (4 doses de 0,5 ml)
5 recipientes multidose (4 doses de 0,5 ml por recipiente)
10 recipientes multidose (4 doses de 0,5 ml por recipiente)
25 recipientes multidose (4 doses de 0,5 ml por recipiente)
50 recipientes multidose (4 doses de 0,5 ml por recipiente)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular.
Agitar bem antes de utilizar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Após a primeira utilização, o medicamento pode ser conservado num frigorífico por um período máximo de 28 dias.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

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

EU/1/09/590/012 – embalagem de 1 recipiente multidose
EU/1/09/590/013 – embalagem de 5 recipientes multidose
EU/1/09/590/014 – embalagem de 10 recipientes multidose
EU/1/09/590/015 – embalagem de 25 recipientes multidose
EU/1/09/590/016 – embalagem de 50 recipientes multidose

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Seringa pré-cheia

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

Prevenar 13 suspensão injetável
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Agitar bem antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 dose (0,5 ml)

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Rótulo do frasco para injetáveis para dose única

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

Prevenar 13 suspensão injetável em frasco para injetáveis para dose única
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Agitar bem antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 dose (0,5 ml)

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Rótulo do recipiente multidose

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

Prevenar 13 suspensão injetável em recipiente multidose
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Agitar bem antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

4 doses de 0,5 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto Informativo: Informação para o utilizador

Prevenar 13 suspensão injetável

Vacina pneumocócica polissacárida conjugada (13-valente, adsorvida)

Leia com atenção todo este folheto antes desta vacina ser administrada a si ou à sua criança, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Esta vacina foi receitada apenas para si ou para a sua criança. Não deve dá-la a outros.
- Se tiver, ou a sua criança tiver, quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Prevenar 13 e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de Prevenar 13 ser administrado a si ou à sua criança
3. Como se administra Prevenar 13
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Prevenar 13
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Prevenar 13 e para que é utilizado

Prevenar 13 é uma vacina pneumocócica administrada a:

- **crianças desde as 6 semanas até aos 17 anos**, para ajudar a proteger contra doenças tais como: meningite (inflamação à volta do cérebro), sépsis ou bacteriemia (bactérias na corrente sanguínea), pneumonia (infecção nos pulmões) e infeções nos ouvidos
- **adultos com idade igual ou superior a 18 anos**, para ajudar a prevenir doenças tais como: pneumonia (infecção nos pulmões), sépsis ou bacteriemia (bactérias na corrente sanguínea) e meningite (inflamação à volta do cérebro), causadas por 13 tipos da bactéria *Streptococcus pneumoniae*.

Prevenar 13 confere proteção contra 13 tipos da bactéria *Streptococcus pneumoniae*, e substitui Prevenar, que conferia proteção contra 7 tipos.

A vacina atua auxiliando o organismo a produzir os seus próprios anticorpos, os quais o protegem a si ou à sua criança destas doenças.

2. O que precisa de saber antes de Prevenar 13 ser administrado a si ou à sua criança

Prevenar 13 não deve ser administrado:

- se tem ou a sua criança tem alergia (hipersensibilidade) às substâncias ativas ou a qualquer outro dos componentes deste medicamento (listados na secção 6) ou a qualquer outra vacina que contenha toxoide diftérico.
- se tem ou a sua criança tem uma infeção grave com temperatura elevada (mais de 38°C). Se tal se verificar, a vacinação será adiada até que se sinta ou a sua criança se sinta melhor. Uma infeção ligeira, como uma constipação, não deve ser um problema. No entanto, fale primeiro com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes da vacinação se você ou a sua criança:

- tem ou teve algum problema médico após qualquer dose de Prevenar ou Prevenar 13, como uma reação alérgica ou dificuldade em respirar.
- tem algum problema hemorrágico ou faz nódoas negras facilmente.
- tem um sistema imunitário enfraquecido (por exemplo devido a infeção pelo VIH) poderá não obter o benefício completo de Prevenar 13.
- teve convulsões, dado que pode ser necessário tomar medicamentos para baixar a febre antes de Prevenar 13 ser administrado. Se a sua criança não reagir ou tiver convulsões após a vacinação, contacte imediatamente o seu médico. Ver também a secção 4.

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes da vacinação se a sua criança tiver nascido muito prematuramente (às 28 semanas de gestação ou mais cedo), dado que, durante 2 a 3 dias após a vacinação, pode ocorrer um abrandamento da respiração com aumento do intervalo entre uma respiração e outra. Ver também a secção 4.

Tal como com qualquer vacina, Prevenar 13 poderá não proteger todas as pessoas que forem vacinadas.

Prevenar 13 irá proteger apenas as crianças contra infeções nos ouvidos causadas pelos tipos de *Streptococcus pneumoniae* para os quais a vacina foi desenvolvida. Não irá proteger contra outros agentes infecciosos causadores de infeções nos ouvidos.

Outros medicamentos/vacinas e Prevenar 13

O médico poderá pedir-lhe para dar à sua criança paracetamol ou outros medicamentos para baixar a febre, antes da administração de Prevenar 13. Isto irá ajudar a reduzir alguns dos efeitos secundários de Prevenar 13.

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver ou a sua criança estiver a tomar ou tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, ou se lhe tiver sido administrada recentemente outra vacina.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de lhe ser administrado este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Prevenar 13 sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, alguns dos efeitos mencionados na secção 4 “Efeitos secundários possíveis” podem afetar temporariamente a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Prevenar 13 contém sódio

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

3. Como se administra Prevenar 13

O médico ou enfermeiro irá injetar a dose recomendada (0,5 ml) da vacina num músculo do seu braço ou num músculo do braço ou da perna da criança.

Lactentes das 6 semanas aos 6 meses de idade

Habitualmente, a criança deverá ser vacinada com uma série inicial de três doses da vacina, seguida de uma dose de reforço.

- A primeira injeção poderá ser administrada a partir das seis semanas de idade.
- Cada injeção será administrada com, pelo menos, um mês de intervalo.
- A quarta injeção (reforço) será administrada entre os 11 e os 15 meses de idade.
- Será informado sobre a altura em que a criança deverá voltar para a injeção seguinte.

De acordo com as recomendações oficiais do seu país, poderá ser utilizado um esquema de imunização alternativo pelo profissional de saúde. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro para informações adicionais.

Lactentes prematuros

A criança receberá uma série inicial de três injeções. A primeira injeção pode ser administrada a partir das seis semanas de idade, com um intervalo de pelo menos um mês entre as doses. A criança receberá uma quarta injeção (reforço) entre os 11 e 15 meses de idade.

Lactentes, crianças e adolescentes não vacinados com mais de 7 meses de idade

Aos lactentes dos **7 aos 11 meses** deverão ser administradas duas injeções. Cada injeção será administrada com pelo menos um mês de intervalo. Uma terceira injeção será administrada durante o segundo ano de vida.

Às crianças dos **12 aos 23 meses** deverão ser administradas duas injeções. Cada injeção será administrada com um intervalo de pelo menos dois meses.

Às crianças dos **2 aos 17 anos** deverá ser administrada uma injeção.

Lactentes, crianças e adolescentes anteriormente vacinados com Prevenar

Os lactentes e crianças às quais tenha sido anteriormente administrada a vacina Prevenar podem completar a série de injeções com Prevenar 13.

Às crianças de **1 aos 5 anos** de idade anteriormente vacinadas com Prevenar, o médico ou enfermeiro recomendará quantas injeções de Prevenar 13 são necessárias.

Às crianças e adolescentes entre os **6 e os 17 anos** de idade deverá ser administrada uma injeção.

É importante seguir as instruções do médico, farmacêutico ou enfermeiro para que a criança complete o esquema de vacinação.

Se se esquecer de voltar na altura prevista, peça aconselhamento ao médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Adultos

Aos adultos deverá ser administrada uma injeção.

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro, se lhe foi administrada anteriormente uma vacina pneumocócica.

Caso tenha dúvidas sobre a utilização de Prevenar 13, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Populações especiais

Os indivíduos considerados com maior risco de infecção pneumocócica (p. ex., com doença de células falciformes ou infecção por VIH), incluindo indivíduos previamente vacinados com a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente, podem receber pelo menos uma dose de Prevenar 13.

Os indivíduos com um transplante de células estaminais hematopoiéticas podem receber três injeções, com início 3 a 6 meses após o transplante e com um intervalo de pelo menos 1 mês entre cada dose. Recomenda-se a administração de uma quarta dose (reforço) 6 meses após a terceira injeção.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todas as vacinas, Prevenar 13 pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Os efeitos secundários seguintes incluem os comunicados com Prevenar 13, em lactentes e crianças (6 semanas a 5 anos de idade):

Os efeitos secundários mais frequentes (estes podem ocorrer com mais de 1 em 10 doses da vacina) são:

- Diminuição do apetite
- Febre, irritabilidade; dor, sensibilidade ao toque, vermelhidão, inchaço ou endurecimento no local da vacinação; sonolência; sono agitado
- Vermelhidão, endurecimento, inchaço no local da vacinação de 2,5 cm - 7,0 cm (após a dose de reforço e em crianças mais velhas [com idades entre os 2 e os 5 anos])

Os efeitos secundários frequentes (estes podem ocorrer até 1 em 10 doses da vacina) são:

- Vômitos; diarreia
- Febre superior a 39°C; sensibilidade no local da vacinação que interfere com o movimento, vermelhidão, endurecimento, inchaço no local da vacinação de 2,5 cm - 7,0 cm (após a série inicial de injeções)
- Erupção na pele

Os efeitos secundários pouco frequentes (estes podem ocorrer até 1 em 100 doses da vacina) são:

- Convulsões, incluindo as causadas por febre alta
- Urticária ou erupção semelhante a urticária
- Vermelhidão, inchaço ou endurecimento no local da vacinação superior a 7 cm; choro

Os efeitos secundários raros (estes podem ocorrer até 1 em 1.000 doses da vacina) são:

- Colapso ou estado semelhante a choque (episódio hipotónico-hiporreativo)
- Reação alérgica (hipersensibilidade), incluindo inchaço da cara e/ou lábios, dificuldade em respirar

Os seguintes efeitos secundários incluem os que foram notificados para Prevenar 13 em crianças e adolescentes (6 a 17 anos de idade):

Os efeitos secundários mais frequentes (estes podem ocorrer com mais de 1 em 10 doses da vacina) são:

- Diminuição do apetite
- Irritabilidade; dor, sensibilidade ao toque, vermelhidão, inchaço ou endurecimento no local da vacinação; sonolência; sono agitado; sensibilidade ao toque no local de vacinação que interfere com o movimento

Os efeitos secundários frequentes (estes podem ocorrer até 1 em 10 doses da vacina) são:

- Dores de cabeça
- Vômitos; diarreia
- Erupção na pele; urticária (ou erupção semelhante a urticária)
- Febre

As crianças e adolescentes com infeção por VIH, doença de células falciformes ou transplante de células estaminais hematopoiéticas apresentaram efeitos secundários semelhantes, mas as dores de cabeça, vômitos, diarreia, febre, fadiga, dores articular e muscular foram muito frequentes.

Os seguintes efeitos secundários adicionais foram observados com a vacina Prevenar 13, em lactentes e crianças até aos 5 anos de idade, durante o período de pós-comercialização:

- Reação alérgica grave incluindo choque (colapso cardiovascular); angioedema (inchaço dos lábios, da cara ou garganta)
- Urticária, vermelhidão e irritação (dermatite) e comichão (prurido) no local da vacinação; rubor
- Aumento dos gânglios ou nódulos linfáticos (linfadenopatia) próximos do local da vacinação, por exemplo debaixo do braço ou na virilha
- Uma erupção que causa bolhas vermelhas com comichão (eritema multiforme)

Em bebés nascidos muito prematuramente (nascidos antes ou às 28 semanas de gestação) podem ocorrer intervalos mais longos do que o normal entre as respirações durante 2-3 dias após a vacinação.

Os efeitos secundários seguintes incluem os comunicados com Prevenar 13 em adultos:

Os efeitos secundários mais frequentes (estes podem ocorrer com mais de 1 em 10 doses da vacina) são:

- Diminuição do apetite; dores de cabeça; diarreia; vômitos (para os adultos com idade entre os 18 e os 49 anos)
- Arrepios; cansaço; erupção na pele; dor, vermelhidão, inchaço endurecido ou sensibilidade no local da vacinação que interfere com o movimento do braço (dor ou sensibilidade graves no local de vacinação para os adultos com idade entre os 18 e os 39 anos de idade, e grave limitação dos movimentos do braço para os adultos com idade entre os 18 e os 39 anos de idade)
- Aparecimento ou agravamento de dor nas articulações, aparecimento ou agravamento de dor nos músculos
- Febre (para os adultos com idade entre os 18 e os 29 anos)

Os efeitos secundários frequentes (estes podem ocorrer até 1 em 10 doses da vacina) são:

- Vômitos (para os adultos com idade igual ou superior a 50 anos); febre (para os adultos com idade igual ou superior a 30 anos)

Os efeitos secundários pouco frequentes (estes podem ocorrer até 1 em 100 doses da vacina) são:

- Náuseas
- Reação alérgica (hipersensibilidade), incluindo inchaço da cara e/ou lábios, dificuldade em respirar
- Aumento dos gânglios ou nódulos linfáticos (linfadenopatia) próximos do local da vacinação, por exemplo debaixo do braço

Os adultos com infeção por VIH apresentaram efeitos secundários semelhantes, mas com febre e vómitos muito frequentes e náuseas frequentes.

Os adultos com transplante de células estaminais hematopoiéticas apresentaram efeitos secundários semelhantes, mas com febre e vómitos muito frequentes.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver, ou a criança tiver, quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Prevenar 13

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Prevenar 13 é estável a temperaturas até 25°C durante 4 dias. No fim deste período, Prevenar 13 deve ser administrado ou eliminado. Esta informação destina-se a orientar os profissionais de saúde no caso de uma alteração temporária da temperatura recomendada.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Prevenar 13

As substâncias ativas são polissacáridos conjugados com a CRM₁₉₇ consistindo em:

- 2,2 µg de polissacárido dos serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F
- 4,4 µg de polissacárido do serotipo 6B

1 dose (0,5 ml) contém aproximadamente 32 µg de proteína transportadora CRM₁₉₇, adsorvida em fosfato de alumínio (0,125 mg de alumínio).

Os outros componentes são cloreto de sódio, ácido succínico, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Prevenar 13 e conteúdo da embalagem

A vacina é uma suspensão injetável branca, disponibilizada numa seringa pré-cheia para dose única (0,5 ml).

Embalagens de 1, 10 e de 50, com ou sem agulhas. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

Fabricante responsável pela libertação do lote:

Pfizer Manufacturing Belgium N.V.
Rijksweg 12
B-2870 Puurs
Bélgica

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32(0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България
Тел: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Česká Republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 201 100

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.L.
Télf:+34914909900

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade
Unipessoal Lda
Tel: +351 21 423 5500

France

Pfizer
Tél +33 1 58 07 34 40

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: + 386 (0) 1 52 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf
Simi: + 354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

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

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

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

Durante a conservação, pode observar-se um depósito branco e sobrenadante claro. Tal não representa um sinal de deterioração.

Inspeccionar visualmente quanto à presença de partículas e/ou alteração do aspeto físico; não usar se o conteúdo se apresentar alterado.

Antes de retirar o ar da seringa, agitar bem para obter uma suspensão homogênea branca.

Administrar a dose na totalidade.

Prevenar 13 deve ser administrado unicamente por via intramuscular. Não administrar por via intravascular.

Prevenar 13 não deve ser misturado com quaisquer outras vacinas na mesma seringa.

Prevenar 13 pode ser administrado ao mesmo tempo que outras vacinas infantis; neste caso, devem escolher-se locais de vacinação diferentes.

Prevenar 13 pode ser administrada a adultos com idade igual ou superior a 50 anos ao mesmo tempo que a vacina trivalente ou tetravalente inativada contra a gripe.

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

Folheto Informativo: Informação para o utilizador

Prevenar 13 suspensão injetável em frasco para injetáveis para dose única Vacina pneumocócica polissacárida conjugada (13-valente, adsorvida)

Leia com atenção todo este folheto antes desta vacina ser administrada a si ou à sua criança, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Esta vacina foi receitada apenas para si ou para a sua criança. Não deve dá-la a outros.
- Se tiver, ou a sua criança tiver, quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Prevenar 13 e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de Prevenar 13 ser administrado a si ou à sua criança
3. Como se administra Prevenar 13
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Prevenar 13
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Prevenar 13 e para que é utilizado

Prevenar 13 é uma vacina pneumocócica administrada a:

- **crianças desde as 6 semanas até aos 17 anos**, para ajudar a proteger contra doenças tais como: meningite (inflamação à volta do cérebro), sépsis ou bacteriemia (bactérias na corrente sanguínea), pneumonia (infecção nos pulmões) e infeções nos ouvidos
- **adultos com idade igual ou superior a 18 anos**, para ajudar a prevenir doenças tais como: pneumonia (infecção nos pulmões), sépsis ou bacteriemia (bactérias na corrente sanguínea) e meningite (inflamação à volta do cérebro),
causadas por 13 tipos da bactéria *Streptococcus pneumoniae*.

Prevenar 13 confere proteção contra 13 tipos da bactéria *Streptococcus pneumoniae*, e substitui Prevenar, que conferia proteção contra 7 tipos.

A vacina atua auxiliando o organismo a produzir os seus próprios anticorpos, os quais o protegem a si ou à sua criança destas doenças.

2. O que precisa de saber antes de Prevenar 13 ser administrado a si ou à sua criança

Prevenar 13 não deve ser administrado:

- se tem ou a sua criança tem alergia (hipersensibilidade) às substâncias ativas ou a qualquer outro dos componentes deste medicamento (listados na secção 6) ou a qualquer outra vacina que contenha toxoide diftérico.
- se tem ou a sua criança tem uma infeção grave com temperatura elevada (mais de 38 °C). Se tal se verificar, a vacinação será adiada até que se sinta ou a sua criança se sinta melhor. Uma infeção ligeira, como uma constipação, não deve ser um problema. No entanto, fale primeiro com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes da vacinação se você ou a sua criança:

- tem ou teve algum problema médico após qualquer dose de Prevenar ou Prevenar 13, como uma reação alérgica ou dificuldade em respirar.
- tem algum problema hemorrágico ou faz nódoas negras facilmente.
- tem um sistema imunitário enfraquecido (por exemplo devido a infeção pelo VIH) poderá não obter o benefício completo de Prevenar 13.
- teve convulsões, dado que pode ser necessário tomar medicamentos para baixar a febre antes de Prevenar 13 ser administrado. Se a sua criança não reagir ou tiver convulsões após a vacinação, contacte imediatamente o seu médico. Ver também a secção 4.

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes da vacinação se a sua criança tiver nascido muito prematuramente (às 28 semanas de gestação ou mais cedo), dado que, durante 2 a 3 dias após a vacinação, pode ocorrer um abrandamento da respiração com aumento do intervalo entre uma respiração e outra. Ver também a secção 4.

Tal como com qualquer vacina, Prevenar 13 poderá não proteger todas as pessoas que forem vacinadas.

Prevenar 13 irá proteger apenas as crianças contra infeções nos ouvidos causadas pelos tipos de *Streptococcus pneumoniae* para os quais a vacina foi desenvolvida. Não irá proteger contra outros agentes infecciosos causadores de infeções nos ouvidos.

Outros medicamentos/vacinas e Prevenar 13:

O médico poderá pedir-lhe para dar à sua criança paracetamol ou outros medicamentos para baixar a febre, antes da administração de Prevenar 13. Isto irá ajudar a reduzir alguns dos efeitos secundários de Prevenar 13.

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver ou a sua criança estiver a tomar ou tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, ou se lhe tiver sido administrada recentemente outra vacina.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de lhe ser administrado este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Prevenar 13 sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, alguns dos efeitos mencionados na secção 4 “Efeitos secundários possíveis” podem afetar temporariamente a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Prevenar 13 contém sódio

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

3. Como se administra Prevenar 13

O médico ou enfermeiro irá injetar a dose recomendada (0,5 ml) da vacina num músculo do seu braço

ou num músculo do braço ou da perna da criança.

Lactentes das 6 semanas aos 6 meses de idade

Habitualmente, a criança deverá ser vacinada com uma série inicial de três doses da vacina, seguida de uma dose de reforço.

- A primeira injeção poderá ser administrada a partir das seis semanas de idade.
- Cada injeção será administrada com, pelo menos, um mês de intervalo.
- A quarta injeção (reforço) será administrada entre os 11 e os 15 meses de idade.
- Será informado sobre a altura em que a criança deverá voltar para a injeção seguinte.

De acordo com as recomendações oficiais do seu país, poderá ser utilizado um esquema de imunização alternativo pelo profissional de saúde. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro para informações adicionais.

Lactentes prematuros

A criança receberá uma série inicial de três injeções. A primeira injeção pode ser administrada a partir das seis semanas de idade, com um intervalo de pelo menos um mês entre as doses. A criança receberá uma quarta injeção (reforço) entre os 11 e 15 meses de idade.

Lactentes, crianças e adolescentes não vacinados com mais de 7 meses de idade

Aos lactentes dos **7 aos 11 meses** deverão ser administradas duas injeções. Cada injeção será administrada com pelo menos um mês de intervalo. Uma terceira injeção será administrada durante o segundo ano de vida.

Às crianças dos **12 aos 23 meses** deverão ser administradas duas injeções. Cada injeção será administrada com um intervalo de pelo menos dois meses.

Às crianças dos **2 aos 17 anos** deverá ser administrada uma injeção.

Lactentes, crianças e adolescentes anteriormente vacinados com Prevenar

Os lactentes e crianças às quais tenha sido anteriormente administrada a vacina Prevenar podem completar a série de injeções com Prevenar 13.

Às crianças de **1 aos 5 anos** de idade anteriormente vacinadas com Prevenar, o médico ou enfermeiro recomendará quantas injeções de Prevenar 13 são necessárias.

Às crianças e adolescentes entre os **6 e os 17 anos** de idade deverá ser administrada uma injeção.

É importante seguir as instruções do médico, farmacêutico ou enfermeiro para que a criança complete o esquema de vacinação.

Se se esquecer de voltar na altura prevista, peça aconselhamento ao médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Adultos

Aos adultos deverá ser administrada uma injeção.

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro, se lhe foi administrada anteriormente uma vacina pneumocócica.

Caso tenha dúvidas sobre a utilização de Prevenar 13, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Populações especiais

Os indivíduos considerados com maior risco de infecção pneumocócica (p. ex., com doença de células falciformes ou infecção por VIH), incluindo indivíduos previamente vacinados com a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente, podem receber pelo menos uma dose de Prevenar 13.

Os indivíduos com um transplante de células estaminais hematopoiéticas podem receber três injeções, com início 3 a 6 meses após o transplante e com um intervalo de pelo menos 1 mês entre cada dose. Recomenda-se a administração de uma quarta dose (reforço) 6 meses após a terceira injeção.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todas as vacinas, Prevenar 13 pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Os efeitos secundários seguintes incluem os comunicados com Prevenar 13, em lactentes e crianças (6 semanas a 5 anos de idade):

Os efeitos secundários mais frequentes (estes podem ocorrer com mais de 1 em 10 doses da vacina) são:

- Diminuição do apetite
- Febre, irritabilidade; dor, sensibilidade ao toque, vermelhidão, inchaço ou endurecimento no local da vacinação; sonolência; sono agitado
- Vermelhidão, endurecimento, inchaço no local da vacinação de 2,5 cm - 7,0 cm (após a dose de reforço e em crianças mais velhas [com idades entre os 2 e os 5 anos])

Os efeitos secundários frequentes (estes podem ocorrer até 1 em 10 doses da vacina) são:

- Vômitos; diarreia
- Febre superior a 39 °C; sensibilidade no local da vacinação que interfere com o movimento, vermelhidão, endurecimento, inchaço no local da vacinação de 2,5 cm - 7,0 cm (após a série inicial de injeções)
- Erupção na pele

Os efeitos secundários pouco frequentes (estes podem ocorrer até 1 em 100 doses da vacina) são:

- Convulsões, incluindo as causadas por febre alta
- Urticária ou erupção semelhante a urticária
- Vermelhidão, inchaço ou endurecimento no local da vacinação superior a 7 cm; choro

Os efeitos secundários raros (estes podem ocorrer até 1 em 1.000 doses da vacina) são:

- Colapso ou estado semelhante a choque (episódio hipotónico-hiporreativo)
- Reação alérgica (hipersensibilidade), incluindo inchaço da cara e/ou lábios, dificuldade em respirar

Os seguintes efeitos secundários incluem os que foram notificados para Prevenar 13 em crianças e adolescentes (6 a 17 anos de idade):

Os efeitos secundários mais frequentes (estes podem ocorrer com mais de 1 em 10 doses da vacina) são:

- Diminuição do apetite
- Irritabilidade; dor, sensibilidade ao toque, vermelhidão, inchaço ou endurecimento no local da vacinação; sonolência; sono agitado; sensibilidade ao toque no local de vacinação que interfere com o movimento

Os efeitos secundários frequentes (estes podem ocorrer até 1 em 10 doses da vacina) são:

- Dores de cabeça
- Vômitos; diarreia
- Erupção na pele; urticária ou erupção semelhante a urticária
- Febre

As crianças e adolescentes com infeção por VIH, doença de células falciformes ou transplante de células estaminais hematopoiéticas apresentaram efeitos secundários semelhantes, mas as dores de cabeça, vômitos, diarreia, febre, fadiga, dores articular e muscular foram muito frequentes.

Os seguintes efeitos secundários adicionais foram observados com a vacina Prevenar 13, em lactentes e crianças até aos 5 anos de idade, durante o período de pós-comercialização:

- Reação alérgica grave incluindo choque (colapso cardiovascular); angioedema (inchaço dos lábios, da cara ou garganta)
- Urticária, vermelhidão e irritação (dermatite) e comichão (prurido) no local da vacinação; rubor
- Aumento dos gânglios ou nódulos linfáticos (linfadenopatia) próximos do local da vacinação, por exemplo debaixo do braço ou na virilha
- Uma erupção que causa bolhas vermelhas com comichão (eritema multiforme)

Em bebés nascidos muito prematuramente (nascidos antes ou às 28 semanas de gestação) podem ocorrer intervalos mais longos do que o normal entre as respirações durante 2-3 dias após a vacinação.

Os efeitos secundários seguintes incluem os comunicados com Prevenar 13 em adultos:

Os efeitos secundários mais frequentes (estes podem ocorrer com mais de 1 em 10 doses da vacina) são:

- Diminuição do apetite; dores de cabeça; diarreia; vômitos (para os adultos com idade entre os 18 e os 49 anos)
- Arrepios; cansaço; erupção na pele; dor, vermelhidão, inchaço endurecido ou sensibilidade no local da vacinação que interfere com o movimento do braço (dor ou sensibilidade graves no local de vacinação para os adultos com idade entre os 18 e os 39 anos de idade, e limitação grave dos movimentos do braço para os adultos com idade entre os 18 e os 39 anos de idade)
- Aparecimento ou agravamento de dor nas articulações, aparecimento ou agravamento de dor nos músculos
- Febre (para os adultos com idade entre os 18 e os 29 anos)

Os efeitos secundários frequentes (estes podem ocorrer até 1 em 10 doses da vacina) são:

- Vômitos (para os adultos com idade igual ou superior a 50 anos); febre (para os adultos com idade igual ou superior a 30 anos)

Os efeitos secundários pouco frequentes (estes podem ocorrer até 1 em 100 doses da vacina) são:

- Náuseas
- Reação alérgica (hipersensibilidade), incluindo inchaço da cara e/ou lábios, dificuldade em respirar
- Aumento dos gânglios ou nódulos linfáticos (linfadenopatia) próximos do local da vacinação, por exemplo debaixo do braço

Os adultos com infeção por VIH apresentaram efeitos secundários semelhantes, mas com febre e vómitos muito frequentes e náuseas frequentes.

Os adultos com transplante de células estaminais hematopoiéticas apresentaram efeitos secundários semelhantes, mas com febre e vómitos muito frequentes.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver, ou a criança tiver, quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Prevenar 13

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Prevenar 13

As substâncias ativas são polissacáridos conjugados com a CRM₁₉₇ consistindo em:

- 2,2 µg de polissacárido dos serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F
- 4,4 µg de polissacárido do serotipo 6B

1 dose (0,5 ml) contém aproximadamente 32 µg de proteína transportadora CRM₁₉₇, adsorvida em fosfato de alumínio (0,125 mg de alumínio).

Os outros componentes são cloreto de sódio, ácido succínico, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Prevenar 13 e conteúdo da embalagem

A vacina é uma suspensão injetável branca, disponibilizada num frasco para injetáveis para dose única (0,5 ml). Embalagens de 1, 5, 10, 25 e 50 frascos para injetáveis. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

Fabricante responsável pela libertação do lote:
Pfizer Manufacturing Belgium N.V.
Rijksweg 12
B-2870 Puurs
Bélgica

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32(0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България
Тел: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Česká Republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 201 100

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Télf:+34914909900

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade
Unipessoal Lda
Tel: +351 21 423 5500

France

Pfizer
Tél +33 1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf
Simi: + 354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

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

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

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

Durante a conservação, pode observar-se um depósito branco e sobrenadante claro. Tal não representa um sinal de deterioração.

Inspecionar visualmente quanto à presença de partículas e/ou alteração do aspeto físico; não usar se o conteúdo se apresentar alterado.

Agitar bem antes de utilizar para obter uma suspensão homogénea branca.

Administrar a dose na totalidade.

Prevenar 13 deve ser administrado unicamente por via intramuscular. Não administrar por via intravascular.

Prevenar 13 não deve ser misturado com quaisquer outras vacinas na mesma seringa.

Prevenar 13 pode ser administrado ao mesmo tempo que outras vacinas infantis; neste caso, devem escolher-se locais de vacinação diferentes.

Prevenar 13 pode ser administrada a adultos com idade igual ou superior a 50 anos ao mesmo tempo que a vacina trivalente ou tetravalente inativada contra a gripe.

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

Folheto Informativo: Informação para o utilizador

Prevenar 13 suspensão injetável em recipiente multidose Vacina pneumocócica polissacárida conjugada (13-valente, adsorvida)

Leia com atenção todo este folheto antes desta vacina ser administrada a si ou à sua criança, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Esta vacina foi receitada apenas para si ou para a sua criança. Não deve dá-la a outros.
- Se tiver, ou a sua criança tiver, quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Prevenar 13 e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de Prevenar 13 ser administrado a si ou à sua criança
3. Como se administra Prevenar 13
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Prevenar 13
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Prevenar 13 e para que é utilizado

Prevenar 13 é uma vacina pneumocócica administrada a:

- **crianças desde as 6 semanas até aos 17 anos**, para ajudar a proteger contra doenças tais como: meningite (inflamação à volta do cérebro), sépsis ou bacteriemia (bactérias na corrente sanguínea), pneumonia (infecção nos pulmões) e infeções nos ouvidos
- **adultos com idade igual ou superior a 18 anos**, para ajudar a prevenir doenças tais como: pneumonia (infecção nos pulmões), sépsis ou bacteriemia (bactérias na corrente sanguínea) e meningite (inflamação à volta do cérebro),
causadas por 13 tipos da bactéria *Streptococcus pneumoniae*.

Prevenar 13 confere proteção contra 13 tipos da bactéria *Streptococcus pneumoniae*, e substitui Prevenar, que conferia proteção contra 7 tipos.

A vacina atua auxiliando o organismo a produzir os seus próprios anticorpos, os quais o protegem a si ou à sua criança destas doenças.

2. O que precisa de saber antes de Prevenar 13 ser administrado a si ou à sua criança

Prevenar 13 não deve ser administrado:

- se tem ou a sua criança tem alergia (hipersensibilidade) às substâncias ativas ou a qualquer outro dos componentes deste medicamento (listados na secção 6) ou a qualquer outra vacina que contenha toxoide diftérico.
- se tem ou a sua criança tem uma infeção grave com temperatura elevada (mais de 38 °C). Se tal se verificar, a vacinação será adiada até que se sinta ou a sua criança se sinta melhor. Uma infeção ligeira, como uma constipação, não deve ser um problema. No entanto, fale primeiro com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes da vacinação se você ou a sua criança:

- tem ou teve algum problema médico após qualquer dose de Prevenar ou Prevenar 13, como uma reação alérgica ou dificuldade em respirar.
- tem algum problema hemorrágico ou faz nódoas negras facilmente.
- tem um sistema imunitário enfraquecido (por exemplo devido a infeção pelo VIH) poderá não obter o benefício completo de Prevenar 13.
- teve convulsões, dado que pode ser necessário tomar medicamentos para baixar a febre antes de Prevenar 13 ser administrado. Se a sua criança não reagir ou tiver convulsões após a vacinação, contacte imediatamente o seu médico. Ver também a secção 4.

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes da vacinação se a sua criança tiver nascido muito prematuramente (às 28 semanas de gestação ou mais cedo), dado que, durante 2 a 3 dias após a vacinação, pode ocorrer um abrandamento da respiração com aumento do intervalo entre uma respiração e outra. Ver também a secção 4.

Tal como com qualquer vacina, Prevenar 13 poderá não proteger todas as pessoas que forem vacinadas.

Prevenar 13 irá proteger apenas as crianças contra infeções nos ouvidos causadas pelos tipos de *Streptococcus pneumoniae* para os quais a vacina foi desenvolvida. Não irá proteger contra outros agentes infecciosos causadores de infeções nos ouvidos.

Outros medicamentos/vacinas e Prevenar 13:

O médico poderá pedir-lhe para dar à sua criança paracetamol ou outros medicamentos para baixar a febre, antes da administração de Prevenar 13. Isto irá ajudar a reduzir alguns dos efeitos secundários de Prevenar 13.

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver ou a sua criança estiver a tomar ou tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, ou se lhe tiver sido administrada recentemente outra vacina.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de lhe ser administrado este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Prevenar 13 sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, alguns dos efeitos mencionados na secção 4 “Efeitos secundários possíveis” podem afetar temporariamente a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Prevenar 13 contém sódio

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

3. Como se administra Prevenar 13

O médico ou enfermeiro irá injetar a dose recomendada (0,5 ml) da vacina num músculo do seu braço

ou num músculo do braço ou da perna da criança.

Lactentes das 6 semanas aos 6 meses de idade

Habitualmente, a criança deverá ser vacinada com uma série inicial de três doses da vacina, seguida de uma dose de reforço.

- A primeira injeção poderá ser administrada a partir das seis semanas de idade.
- Cada injeção será administrada com, pelo menos, um mês de intervalo.
- A quarta injeção (reforço) será administrada entre os 11 e os 15 meses de idade.
- Será informado sobre a altura em que a criança deverá voltar para a injeção seguinte.

De acordo com as recomendações oficiais do seu país, poderá ser utilizado um esquema de imunização alternativo pelo profissional de saúde. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro para informações adicionais.

Lactentes prematuros

A criança receberá uma série inicial de três injeções. A primeira injeção pode ser administrada a partir das seis semanas de idade, com um intervalo de pelo menos um mês entre as doses. A criança receberá uma quarta injeção (reforço) entre os 11 e 15 meses de idade.

Lactentes, crianças e adolescentes não vacinados com mais de 7 meses de idade

Aos lactentes dos **7 aos 11 meses** deverão ser administradas duas injeções. Cada injeção será administrada com pelo menos um mês de intervalo. Uma terceira injeção será administrada durante o segundo ano de vida.

Às crianças dos **12 aos 23 meses** deverão ser administradas duas injeções. Cada injeção será administrada com um intervalo de pelo menos dois meses.

Às crianças dos **2 aos 17 anos** deverá ser administrada uma injeção.

Lactentes, crianças e adolescentes anteriormente vacinados com Prevenar

Os lactentes e crianças às quais tenha sido anteriormente administrada a vacina Prevenar podem completar a série de injeções com Prevenar 13.

Às crianças de **1 aos 5 anos** de idade anteriormente vacinadas com Prevenar, o médico ou enfermeiro recomendará quantas injeções de Prevenar 13 são necessárias.

Às crianças e adolescentes entre os **6 e os 17 anos** de idade deverá ser administrada uma injeção.

É importante seguir as instruções do médico, farmacêutico ou enfermeiro para que a criança complete o esquema de vacinação.

Se se esquecer de voltar na altura prevista, peça aconselhamento ao médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Adultos

Aos adultos deverá ser administrada uma injeção.

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro, se lhe foi administrada anteriormente uma vacina pneumocócica.

Caso tenha dúvidas sobre a utilização de Prevenar 13, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Populações especiais

Os indivíduos considerados com maior risco de infecção pneumocócica (p. ex., com doença de células falciformes ou infecção por VIH), incluindo indivíduos previamente vacinados com a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente, podem receber pelo menos uma dose de Prevenar 13.

Os indivíduos com um transplante de células estaminais hematopoiéticas podem receber três injeções, com início 3 a 6 meses após o transplante e com um intervalo de pelo menos 1 mês entre cada dose. Recomenda-se a administração de uma quarta dose (reforço) 6 meses após a terceira injeção.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todas as vacinas, Prevenar 13 pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Os efeitos secundários seguintes incluem os comunicados com Prevenar 13, em lactentes e crianças (6 semanas a 5 anos de idade):

Os efeitos secundários mais frequentes (estes podem ocorrer com mais de 1 em 10 doses da vacina) são:

- Diminuição do apetite
- Febre, irritabilidade; dor, sensibilidade ao toque, vermelhidão, inchaço ou endurecimento no local da vacinação; sonolência; sono agitado
- Vermelhidão, endurecimento, inchaço no local da vacinação de 2,5 cm - 7,0 cm (após a dose de reforço e em crianças mais velhas [com idades entre os 2 e os 5 anos])

Os efeitos secundários frequentes (estes podem ocorrer até 1 em 10 doses da vacina) são:

- Vômitos; diarreia
- Febre superior a 39 °C; sensibilidade no local da vacinação que interfere com o movimento, vermelhidão, endurecimento, inchaço no local da vacinação de 2,5 cm - 7,0 cm (após a série inicial de injeções)
- Erupção na pele

Os efeitos secundários pouco frequentes (estes podem ocorrer até 1 em 100 doses da vacina) são:

- Convulsões, incluindo as causadas por febre alta
- Urticária ou erupção semelhante a urticária
- Vermelhidão, inchaço ou endurecimento no local da vacinação superior a 7 cm; choro

Os efeitos secundários raros (estes podem ocorrer até 1 em 1.000 doses da vacina) são:

- Colapso ou estado semelhante a choque (episódio hipotónico-hiporreativo)
- Reação alérgica (hipersensibilidade), incluindo inchaço da cara e/ou lábios, dificuldade em respirar

Os seguintes efeitos secundários incluem os que foram notificados para Prevenar 13 em crianças e adolescentes (6 a 17 anos de idade):

Os efeitos secundários mais frequentes (estes podem ocorrer com mais de 1 em 10 doses da vacina) são:

- Diminuição do apetite
- Irritabilidade; dor, sensibilidade ao toque, vermelhidão, inchaço ou endurecimento no local da vacinação; sonolência; sono agitado; sensibilidade ao toque no local de vacinação que interfere com o movimento

Os efeitos secundários frequentes (estes podem ocorrer até 1 em 10 doses da vacina) são:

- Dores de cabeça
- Vômitos; diarreia
- Erupção na pele; urticária ou erupção semelhante a urticária
- Febre

As crianças e adolescentes com infeção por VIH, doença de células falciformes ou transplante de células estaminais hematopoiéticas apresentaram efeitos secundários semelhantes, mas as dores de cabeça, vômitos, diarreia, febre, fadiga, dores articular e muscular foram muito frequentes.

Os seguintes efeitos secundários adicionais foram observados com a vacina Prevenar 13, em lactentes e crianças até aos 5 anos de idade, durante o período de pós-comercialização:

- Reação alérgica grave incluindo choque (colapso cardiovascular); angioedema (inchaço dos lábios, da cara ou garganta)
- Urticária, vermelhidão e irritação (dermatite) e comichão (prurido) no local da vacinação; rubor
- Aumento dos gânglios ou nódulos linfáticos (linfadenopatia) próximos do local da vacinação, por exemplo debaixo do braço ou na virilha
- Uma erupção que causa bolhas vermelhas com comichão (eritema multiforme)

Em bebés nascidos muito prematuramente (nascidos antes ou às 28 semanas de gestação) podem ocorrer intervalos mais longos do que o normal entre as respirações durante 2-3 dias após a vacinação.

Os efeitos secundários seguintes incluem os comunicados com Prevenar 13 em adultos:

Os efeitos secundários mais frequentes (estes podem ocorrer com mais de 1 em 10 doses da vacina) são:

- Diminuição do apetite; dores de cabeça; diarreia; vômitos (para os adultos com idade entre os 18 e os 49 anos)
- Arrepios; cansaço; erupção na pele; dor, vermelhidão, inchaço endurecido ou sensibilidade no local da vacinação que interfere com o movimento do braço (dor ou sensibilidade graves no local de vacinação para os adultos com idade entre os 18 e os 39 anos de idade, e limitação grave dos movimentos do braço para os adultos com idade entre os 18 e os 39 anos de idade)
- Aparecimento ou agravamento de dor nas articulações, aparecimento ou agravamento de dor nos músculos
- Febre (para os adultos com idade entre os 18 e os 29 anos)

Os efeitos secundários frequentes (estes podem ocorrer até 1 em 10 doses da vacina) são:

- Vômitos (para os adultos com idade igual ou superior a 50 anos); febre (para os adultos com idade igual ou superior a 30 anos)

Os efeitos secundários pouco frequentes (estes podem ocorrer até 1 em 100 doses da vacina) são:

- Náuseas
- Reação alérgica (hipersensibilidade), incluindo inchaço da cara e/ou lábios, dificuldade em respirar
- Aumento dos gânglios ou nódulos linfáticos (linfadenopatia) próximos do local da vacinação, por exemplo debaixo do braço

Os adultos com infeção por VIH apresentaram efeitos secundários semelhantes, mas com febre e vómitos muito frequentes e náuseas frequentes.

Os adultos com transplante de células estaminais hematopoiéticas apresentaram efeitos secundários semelhantes, mas com febre e vómitos muito frequentes.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver, ou a criança tiver, quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Prevenar 13

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Após a primeira utilização, o medicamento pode ser conservado no frigorífico por um período máximo de 28 dias.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Prevenar 13

As substâncias ativas são polissacáridos conjugados com a CRM₁₉₇ consistindo em:

- 2,2 µg de polissacárido dos serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F
- 4,4 µg de polissacárido do serotipo 6B

1 dose (0,5 ml) contém aproximadamente 32 µg de proteína transportadora CRM₁₉₇, adsorvida em fosfato de alumínio (0,125 mg de alumínio).

Os outros componentes são cloreto de sódio, ácido succínico, polissorbato 80, 2-fenoxietanol e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Prevenar 13 e conteúdo da embalagem

A vacina é uma suspensão injetável branca, disponibilizada num recipiente multidose (4 doses de 0,5 ml). Embalagens de 1, 5, 10, 25 e 50 frascos para injetáveis. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

Fabricante responsável pela libertação do lote:
Pfizer Manufacturing Belgium N.V.
Rijksweg 12
B-2870 Puurs
Bélgica

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32(0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България
Тел: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Česká Republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 201 100

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Télf:+34914909900

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade
Unipessoal Lda
Tel: +351 21 423 5500

France

Pfizer
Tél +33 1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf
Simi: + 354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

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

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

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

Durante a conservação, pode observar-se um depósito branco e sobrenadante claro. Tal não representa um sinal de deterioração.

Inspeccionar visualmente quanto à presença de partículas e/ou alteração do aspeto físico; não usar se o conteúdo se apresentar alterado.

Agitar bem antes de utilizar para obter uma suspensão homogénea branca.

Administrar a dose na totalidade.

Prevenar 13 deve ser administrado unicamente por via intramuscular. Não administrar por via intravascular.

Prevenar 13 não deve ser misturado com quaisquer outras vacinas na mesma seringa.

Prevenar 13 pode ser administrado ao mesmo tempo que outras vacinas infantis; neste caso, devem escolher-se locais de vacinação diferentes.

Prevenar 13 pode ser administrada a adultos com idade igual ou superior a 50 anos ao mesmo tempo que a vacina trivalente ou tetravalente inativada contra a gripe.

Após a primeira utilização, o medicamento pode ser conservado no frigorífico por um período máximo de 28 dias.

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