

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Prevenar 20 suspensão injetável em seringa pré-cheia

Vacina pneumocócica polissacárida conjugada (20-valente, adsorvida)

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Uma dose (0,5 ml) contém:

Polissacárido do serotipo 1 do pneumococos ^{1,2}	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 3 do pneumococos ^{1,2}	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 4 do pneumococos ^{1,2}	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 5 do pneumococos ^{1,2}	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 6A do pneumococos ^{1,2}	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 6B do pneumococos ^{1,2}	4,4 µg
Polissacárido do serotipo 7F do pneumococos ^{1,2}	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 8 do pneumococos ^{1,2}	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 9V do pneumococos ^{1,2}	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 10A do pneumococos ^{1,2}	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 11A do pneumococos ^{1,2}	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 12F do pneumococos ^{1,2}	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 14 do pneumococos ^{1,2}	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 15B do pneumococos ^{1,2}	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 18C do pneumococos ^{1,2}	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 19A do pneumococos ^{1,2}	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 19F do pneumococos ^{1,2}	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 22F do pneumococos ^{1,2}	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 23F do pneumococos ^{1,2}	2,2 µg
Polissacárido do serotipo 33F do pneumococos ^{1,2}	2,2 µg

¹Conjugado com a proteína transportadora CRM₁₉₇ (aproximadamente 51 µg por dose)

²Adsorvido em fosfato de alumínio (0,125 mg de alumínio por dose)

Excipientes com efeito conhecido

Prevenar 20 contém 0,1 mg de polissorbato 80 em cada dose de 0,5 ml, que é equivalente a 0,2 mg/ml de polissorbato 80.

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 com idades entre 6 semanas e menos de 18 anos.

Imunização ativa para a prevenção de doença invasiva e de pneumonia causadas por *Streptococcus pneumoniae* em indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos.

Ver secções 4.4 e 5.1 para informação sobre a proteção contra serotipos pneumocócicos específicos.

Prevenar 20 deve ser utilizado de acordo com as recomendações oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Recomenda-se que os lactentes que recebem uma primeira dose de Prevenar 20 completem o esquema de vacinação com Prevenar 20.

Esquema de vacinação em lactentes e crianças com idades entre as 6 semanas e os 15 meses	
<i>Série com 4 doses (série primária com três doses seguida de uma dose de reforço)</i>	A série primária em lactentes consiste em três doses de 0,5 ml cada, com a primeira dose geralmente administrada aos 2 meses de idade e com um intervalo de, pelo menos, 4 semanas entre as doses. A primeira dose pode ser administrada logo às 6 semanas de idade. A quarta dose (reforço) é recomendada entre os 11 e os 15 meses de idade (ver secção 5.1).
Esquema de vacinação para indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos	
<i>Indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos</i>	<p>Prevenar 20 deve ser administrado como uma dose única a indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos.</p> <p>A necessidade de revacinação com uma dose subsequente de Prevenar 20 não foi estabelecida.</p> <p>Não estão disponíveis dados sobre a vacinação sequencial com outras vacinas pneumocócicas ou uma dose de reforço para Prevenar 20. Baseado na experiência clínica com Prevenar 13 (uma vacina pneumocócica conjugada constituída por 13 polissacáridos conjugados que também fazem parte de Prevenar 20), se a administração de uma vacina pneumocócica polissacárida 23-valente [Pneumovax 23 (PPSV23)] for considerada apropriada, Prevenar 20 deve ser administrado primeiro (ver secção 5.1).</p>

População pediátrica

Os dados disponíveis para Prevenar 20 em lactentes com idade inferior a 6 semanas, lactentes pré-termo, em crianças mais velhas não vacinadas, ou lactentes e crianças parcialmente vacinadas são limitados ou inexistentes (ver secções 4.4, 4.8 e 5.1). As seguintes recomendações posológicas baseiam-se predominantemente na experiência com Prevenar 13.

Lactentes com idade inferior a 6 semanas

A segurança e eficácia de Prevenar 20 em lactentes com idade inferior a 6 semanas não foram estabelecidas. Não estão disponíveis dados.

Lactentes pré-termo (menos de 37 semanas de gestação)

A série de imunização recomendada para Prevenar 20 consiste em quatro doses, de 0,5 ml cada. A série primária em lactentes consiste em três doses, com a primeira dose administrada aos 2 meses de idade e com um intervalo de, pelo menos, 4 semanas entre as doses. A primeira dose pode ser administrada logo às 6 semanas de idade. A quarta dose (reforço) é recomendada entre os 11 e os 15 meses de idade (ver secções 4.4 e 5.1).

Lactentes não vacinados com idades entre os 7 e menos de 12 meses

Duas doses, de 0,5 ml cada, com um intervalo de, pelo menos, 4 semanas entre as doses. Recomenda-se uma terceira dose no segundo ano de vida.

Crianças não vacinadas com idades entre os 12 a menos de 24 meses

Duas doses, de 0,5 ml cada, com um intervalo de, pelo menos, 8 semanas entre as doses.

Crianças não vacinadas com idades entre os 2 a menos de 5 anos

Uma dose única de 0,5 ml.

Crianças com idades entre os 15 meses a menos de 5 anos com imunização completa anterior com Prevenar 13

Uma dose única (0,5 ml) administrada caso a caso, de acordo com as recomendações oficiais, para induzir respostas imunitárias aos serotipos adicionais.

Se Prevenar 13 foi administrado anteriormente, devem passar, pelo menos, 8 semanas antes de administrar Prevenar 20 (ver secção 5.1).

Crianças e adolescentes com idades entre os 5 a menos de 18 anos, independentemente de vacinação anterior com Prevenar 13

Uma dose única (0,5 ml) administrada caso a caso, de acordo com as recomendações oficiais.

Se Prevenar 13 foi administrada anteriormente, devem passar, pelo menos, 8 semanas antes de administrar Prevenar 20 (ver secção 5.1).

Populações especiais

Não existem dados com Prevenar 20 em populações especiais.

Experiência de ensaios clínicos com Prevenar 13 (vacina pneumocócica conjugada constituída por 13 polissacáridos conjugados que também fazem parte de Prevenar 20) está disponível em crianças e adultos com risco superior de infeção pneumocócica, incluindo crianças e adultos imunocomprometidos com infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCEH), e crianças com drepanocitose (ver secções 4.4 e 5.1).

Com base nestes dados, recomenda-se a seguinte posologia para Prevenar 13:

- Para os indivíduos com risco superior de contrair uma infeção pneumocócica (p. ex., indivíduos com drepanocitose ou infeção por VIH), incluindo os vacinados previamente com

uma ou mais doses de PPSV23, foi recomendado que recebessem pelo menos 1 dose de Prevenar 13.

- Em indivíduos com um TCEH, a série de imunização recomendada com Prevenar 13 consistia em 4 doses de 0,5 ml cada. A série de imunização primária consistia na administração de 3 doses, com a primeira dose administrada 3 a 6 meses após o TCEH e com um intervalo de, pelo menos, 4 semanas entre as doses. Recomendava-se a administração de uma dose de reforço 6 meses após a terceira dose (ver secção 5.1)

O regime posológico recomendado para Prevenar 13 poderá ser considerado na orientação da vacinação com Prevenar 20 em populações de alto risco. Para informação sobre as respostas a vacinas pneumocócicas em indivíduos imunocomprometidos, ver também as secções 4.4 e 5.1.

Modo de administração

Para utilização por via intramuscular apenas.

A vacina (0,5 ml) deve ser administrada por injeção intramuscular. Os locais preferenciais são a região anterolateral da coxa (músculo *vasto lateralis*) nos lactentes ou o músculo deltoide na porção superior do braço nas crianças e adultos. Prevenar 20 deve ser administrado tendo o cuidado de evitar a injeção em ou próximo de nervos e vasos sanguíneos.

Para instruções acerca do manuseamento da vacina antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Prevenar 20 não pode ser administrado por via intravascular.

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Hipersensibilidade

Como acontece com todas as vacinas injetáveis, têm de estar sempre disponíveis supervisão e tratamento médico adequado, na eventualidade de ocorrer uma reação anafilática rara após a administração da vacina.

Doença concomitante

A vacinação 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.

Trombocitopenia e distúrbios da coagulação

A vacina tem de ser administrada com precaução em indivíduos com trombocitopenia ou qualquer distúrbio hemorrágico, dada a possibilidade de ocorrência de hemorragia após administração por via intramuscular.

O risco de hemorragia em doentes com distúrbios da coagulação deve ser cuidadosamente avaliado antes da administração intramuscular de qualquer vacina e deve ser considerada a administração subcutânea se o potencial benefício superar inequivocamente os riscos.

Proteção contra doença pneumocócica

Prevenar 20 pode proteger apenas contra os serotipos de *Streptococcus pneumoniae* incluídos na vacina e não protege contra outros microrganismos causadores de doença invasiva, pneumonia ou otite média (OM). Como acontece com qualquer vacina, Prevenar 20 pode não proteger contra a doença invasiva pneumocócica (DIP), pneumonia ou OM todos os indivíduos a quem seja administrado. Para informação sobre os dados epidemiológicos mais recentes do seu país, deve consultar a(s) entidade(s) nacional(ais) responsável(is).

Indivíduos imunocomprometidos

Não existem dados disponíveis sobre a segurança e a imunogenicidade de Prevenar 20 em indivíduos pertencentes a grupos específicos de doentes imunocomprometidos. A vacinação nestes grupos deve ser considerada caso a caso.

Com base na experiência com vacinas pneumocócicas, alguns indivíduos com alteração da resposta imunitária podem apresentar uma resposta imunológica diminuída a Prevenar 20.

Os indivíduos com alteração da resposta imunitária, seja devido a utilização de terapêutica imunossupressora, deficiência genética, infeção pelo VIH ou outras causas, poderão apresentar uma resposta de anticorpos diminuída à imunização ativa. Desconhece-se a relevância clínica destes dados.

Estão disponíveis dados de segurança e imunogenicidade com Prevenar 13 (vacina pneumocócica conjugada constituída por 13 polissacáridos conjugados que também fazem parte de Prevenar 20) para indivíduos com infeção por VIH, drepanocitose ou TCEH (ver secções 4.8 e 5.1). Prevenar 20 deve ser utilizado de acordo com as recomendações oficiais.

Em adultos de todos os grupos etários estudados, os critérios formais de não inferioridade foram atingidos, embora tenham sido observados títulos médios geométricos (TMG) numericamente inferiores com Prevenar 20 para a maioria dos serotipos comparativamente a Prevenar 13 (ver secção 5.1). Em crianças, foram observadas concentrações médias geométricas (CMG) de imunoglobulina G (IgG) numericamente inferiores para todos os serotipos em comum em comparação com Prevenar 13 (ver secção 5.1). Desconhece-se a relevância clínica destas observações para os indivíduos imunocomprometidos.

População pediátrica

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

Excipientes

Este medicamento contém polissorbato 80 (ver secção 2). O polissorbato 80 pode causar reações de hipersensibilidade.

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Não misture Prevenar 20 com outras vacinas ou medicamentos na mesma seringa.

População pediátrica

Em lactentes e crianças com idades entre as 6 semanas a menos de 5 anos, Prevenar 20 pode ser administrado concomitantemente com qualquer um dos seguintes antigénios de vacina, quer como vacinas monovalentes ou combinadas: difteria, tétano, *pertussis* acelular, hepatite B, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielite inativada, sarampo, parotidite epidémica, rubéola e varicela. Em ensaios clínicos foi permitida a administração concomitante de vacinas para o rotavírus com Prevenar 20, sem que tenham sido observadas questões de segurança.

Indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos

Prevenar 20 pode ser administrado concomitantemente com a vacina contra a gripe sazonal (QIV, antigénio de superfície, inativado, adjuvada). Em indivíduos com comorbilidades subjacentes associadas a um risco elevado de desenvolvimento de doença pneumocócica potencialmente fatal, deve considerar-se a administração separada da QIV e de Prevenar 20 (por ex., com um intervalo de cerca de 4 semanas). Num estudo (B7471004) aleatorizado, em dupla ocultação, em adultos com idade igual ou superior a 65 anos, a resposta imunitária foi formalmente não inferior; contudo, foram observados títulos numericamente inferiores para todos os serotipos incluídos em Prevenar 20 quando administrado concomitantemente com a vacina contra a gripe sazonal (QIV; antigénio de superfície, inativado, adjuvada), comparativamente com a administração isolada de Prevenar 20. A relevância clínica desta observação é desconhecida.

Prevenar 20 pode ser administrado concomitantemente com a vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado).

Não estão disponíveis dados acerca da administração concomitante de Prevenar 20 com outras vacinas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não há dados sobre a utilização de Prevenar 20 em mulheres grávidas.

Estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita a toxicidade reprodutiva.

A administração de Prevenar 20 durante a gravidez deve ser considerada apenas quando os potenciais benefícios superam quaisquer potenciais riscos para a grávida e o feto.

Amamentação

Desconhece-se se Prevenar 20 é excretado no leite humano.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados sobre o efeito de Prevenar 20 na fertilidade no ser humano. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à fertilidade feminina (ver secção 5.3)

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Prevenar 20 sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, alguns dos efeitos mencionados na secção 4.8 poderão afetar temporariamente a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

População pediátrica

A segurança de Prevenar 20 foi avaliada em 5987 participantes, com idade entre as 6 semanas a menos de 18 anos, em cinco ensaios clínicos (um de Fase 2 e quatro de Fase 3), dos quais quatro eram ensaios clínicos aleatorizados, em dupla ocultação, com comparador ativo e um ensaio clínico de braço único; 3664 participantes receberam, pelo menos, 1 dose de Prevenar 20 e 2323 participantes receberam Prevenar 13 (vacina controlo).

Participantes com idade entre as 6 semanas e menos de 15 meses

Foram realizados ensaios clínicos em lactentes saudáveis com idade entre as 6 semanas e menos de 15 meses utilizando um esquema de 3 doses ou um esquema de 4 doses (ver secção 5.1). Nestes ensaios em lactentes, 5156 participantes receberam, pelo menos, 1 dose da vacina: 2833 receberam Prevenar 20 e 2323 receberam Prevenar 13. Globalmente, aproximadamente 90% dos participantes em cada grupo receberam todas as doses através do esquema posológico para a criança especificado pelo estudo. Em todos os estudos, foram recolhidas reações locais e acontecimentos sistémicos após cada dose e os acontecimentos adversos (AA) foram recolhidos em todos os estudos desde a primeira dose até 1 mês após a última dose do esquema primário e desde a dose de reforço até 1 mês após a dose de reforço. Os acontecimentos adversos graves foram avaliados durante 1 mês após a última dose no ensaio de Fase 3 B7471012 (estudo 1012) e durante 6 meses após a última dose nos ensaios de Fase 3 (estudos 1011 e 1013) e no ensaio de Fase 2 (estudo 1003).

Prevenar 20 foi bem tolerado quando foi administrado numa série de 3 doses e de 4 doses, nas populações de lactentes do estudo, com taxas baixas de reações locais graves e acontecimentos sistémicos graves, com a maioria das reações a resolver-se no prazo de 1 a 3 dias. As percentagens de participantes com reações locais e acontecimentos sistémicos após Prevenar 20 foram, em geral, semelhantes às observadas após Prevenar 13. As reações locais e acontecimentos sistémicos notificados com mais frequência após qualquer dose de Prevenar 20 foram irritabilidade, sonolência e dor no local de injeção. Nestes estudos, Prevenar 20 foi coadministrado ou foi permitido que fosse administrado com determinadas vacinas pediátricas de rotina (ver secção 4.5).

O estudo 1012 foi um ensaio de Fase 3, principal, em dupla ocultação, aleatorizado e com controlo ativo, no qual 601 lactentes saudáveis receberam Prevenar 20 numa série de 3 doses. As reações adversas notificadas com mais frequência (> 10%) após qualquer dose de Prevenar 20 foram irritabilidade (71,0% a 71,9%), sonolência/aumento do sono (50,9% a 61,2%), dor no local de injeção (22,8% a 42,4%), diminuição do apetite (24,7% a 39,3%), eritema no local de injeção (25,3% a 36,9%), tumefação no local de injeção (21,4% a 29,8%) e pirexia $\geq 38,0$ C (8,9% a 24,3%). A maioria das reações adversas ocorreu 1 a 2 dias após a vacinação e foi de intensidade ligeira ou moderada e de curta duração (1 a 2 dias).

Os estudos 1011, 1013 e 1003 foram ensaios em dupla ocultação, aleatorizados, com controlo ativo que incluíram 2232 lactentes saudáveis que receberam Prevenar 20 numa série de 4 doses. As reações adversas notificadas com mais frequência (> 10%) após qualquer dose de Prevenar 20 em lactentes foram irritabilidade (58,5% a 70,6%), sonolência/aumento do sono (37,7% a 66,2%), dor no local de injeção (32,8% a 45,5%), diminuição do apetite (23,0% a 26,4%), eritema no local de injeção (22,6% a 24,5%) e tumefação no local de injeção (15,1% a 17,6%). A maioria das reações adversas após a vacinação foram ligeiras ou moderadas, com a maioria das reações a resolver-se no prazo de 1 a 3 dias. Raramente foram notificadas reações graves.

No estudo 1013, as reações locais e os acontecimentos sistémicos no subgrupo pré-termo (111 lactentes nascidos entre as 34 e menos de 37 semanas de gestação) foram semelhantes ou inferiores ao observado nos lactentes de termo no estudo. No subgrupo pré-termo, a frequência de qualquer reação local notificada foi de 31,7% a 55,3% no grupo de Prevenar 20 e a frequência de qualquer acontecimento sistémico foi de 65,0% a 85,5% no grupo de Prevenar 20.

Participantes com idade entre os 15 meses e menos de 18 anos

No ensaio de Fase 3 B7471014 (estudo 1014), 831 participantes com idade entre os 15 meses e menos de 18 anos receberam uma dose única de Prevenar 20 em quatro grupos etários (209 participantes com idade entre 15 a menos de 24 meses; 216 participantes com idade entre 2 anos a menos de 5 anos; 201 participantes com idade entre os 5 anos a menos de 10 anos; e 205 participantes com idade entre os 10 anos a menos de 18 anos). Os participantes com menos de 5 anos de idade tinham recebido, pelo menos, 3 doses anteriores de Prevenar 13.

As reações adversas notificadas com mais frequência (> 10%) após qualquer dose de Prevenar 20 em participantes com menos de 2 anos de idade foram irritabilidade (61,8%), dor no local de injeção (52,5%), sonolência/aumento do sono (41,7%), eritema no local de injeção (37,7%), diminuição do apetite (25,0%), tumefação no local de injeção (22,1%) e pirexia $\geq 38,0$ C (11,8%). Nos participantes com idade igual ou superior a 2 anos, as reações adversas notificadas com mais frequência foram dor no local de injeção (66,0% a 82,9%), dor muscular (26,5% a 48,3%), eritema no local de injeção (15,1% a 39,1%), fadiga (27,8% a 37,2%), cefaleia (5,6% a 29,3%) e tumefação no local de injeção (15,6% a 27,1%).

Participantes com idade igual ou superior a 18 anos

A segurança de Prevenar 20 foi avaliada em 4552 participantes com idade igual ou superior a 18 anos em seis ensaios clínicos (dois de Fase 1, um de Fase 2 e três de Fase 3) e em 2496 participantes em grupos de controlo.

Nos ensaios de Fase 3, 4263 participantes receberam Prevenar 20. Isto incluiu 1798 participantes dos 18 aos 49 anos de idade, 334 participantes dos 50 aos 59 anos de idade e 2131 participantes com idade igual ou superior a 60 anos (1138 tinham idade igual ou superior a 65 anos). Dos participantes que receberam Prevenar 20 nos ensaios de Fase 3, 3639 nunca tinham recebido vacinas pneumocócicas, 253 tinham recebido vacinação prévia com Pneumovax 23 [vacina pneumocócica polissacárida (23-valente)]; PPSV23 (≥ 1 a ≤ 5 anos antes da inclusão), 246 tinham recebido previamente Prevenar 13 apenas (≥ 6 meses antes da inclusão) e 125 tinham recebido previamente Prevenar 13 seguida de PPSV23 (a dose de PPSV23 ≥ 1 ano antes da inclusão).

Os participantes no ensaio de Fase 3 B7471007 (estudo principal 1007) foram avaliados quanto a acontecimentos adversos durante 1 mês após a vacinação e quanto a acontecimentos adversos graves durante 6 meses após a vacinação. Este estudo incluiu 447 participantes dos 18 aos 49 anos de idade, 445 participantes dos 50 aos 59 anos de idade, 1 985 participantes dos 60 aos 64 anos de idade, 624 participantes dos 65 aos 69 anos de idade, 319 participantes dos 70 aos 79 anos de idade e 69 participantes com ≥ 80 anos de idade.

Nos participantes dos 18 aos 49 anos de idade nos estudos 1007 e no ensaio de Fase 3 B7471008 (Estudo 1008 de consistência de lote), as reações adversas mais frequentemente notificadas foram dor no local de injeção (79,2%), mialgia (62,9%), fadiga (46,7%), cefaleia (36,7%) e artralgia (16,2%). Nos participantes com entre os 50 aos 59 anos de idade, no estudo 1007, as reações adversas mais frequentemente notificadas foram dor no local de injeção (72,5%), mialgia (49,8%), fadiga (39,3%), cefaleia (32,3%) e artralgia (15,4%). Nos participantes com ≥ 60 anos de idade, no estudo 1007, as reações adversas mais frequentemente notificadas foram dor no local de injeção (55,4%), mialgia (39,1%), fadiga (30,2%), cefaleia (21,5%) e artralgia (12,6%). Foram, geralmente, de intensidade leve ou moderada e resolveram-se em pouco dias após a vacinação.

O estudo de fase 3 B7471006 (Estudo 1006) avaliou Prevenar 20 em participantes com ≥ 65 anos de idade com estado de vacinação antipneumocócica prévio variável (vacinação prévia com PPSV23, vacinação prévia com Prevenar 13 ou vacinação prévia com Prevenar 13 seguido de PPSV23). Neste estudo, as reações adversas mais frequentemente notificadas foram semelhantes em frequência aquelas referidas pelos participantes com ≥ 60 anos de idade no Estudo 1007, ligeiramente superior para a dor no local de injeção (61,2%) em indivíduos que tinham recebido vacinação prévia com Prevenar 13, e artralgia (16,8%) em indivíduos que tinham recebido vacinação prévia com Prevenar 13 seguida de PPSV23.

Lista tabelada de reações adversas

As listas tabeladas de reações adversas dos ensaios clínicos de Fase 2 em lactentes e de Fase 3 em populações pediátricas e adultas e da experiência pós-comercialização são apresentadas a seguir.

Reações adversas de ensaios clínicos

Como Prevenar 20 contém os mesmos 13 polissacarídeos capsulares conjugados específicos dos serotipos e os mesmos excipientes de vacina que a Prevenar 13, as reações adversas já identificadas para Prevenar 13 foram adotadas para Prevenar 20. A Tabela 1 apresenta as reações adversas notificadas no ensaio de Fase 2 em lactentes e nos ensaios de Fase 3 em populações pediátricas e adultas, com base na frequência mais elevada entre as reações adversas, reações locais ou acontecimentos sistêmicos após a vacinação num grupo de Prevenar 20 ou no conjunto de dados integrado. Os dados de ensaios clínicos em lactentes refletem Prevenar 20 administrado simultaneamente com outras vacinas infantis de rotina.

As reações adversas estão listadas por classe de sistemas de órgãos, por ordem decrescente de frequência e gravidade. A frequência é definida da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$), muito raras ($< 1/10\ 000$) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1: Reações adversas tabeladas dos ensaios clínicos de Prevenar 20

Classe de sistemas de órgãos	Reações adversas	Frequência		
		Lactentes/Crianças/Adolescentes		Adultos
		6 semanas a menos de 5 anos de idade	5 anos a menos de 18 anos de idade	
Doenças do sistema imunitário	Reação de hipersensibilidade, incluindo edema da face, dispnéia, broncospasmo	Raras ^a	-	Pouco frequentes

Tabela 1: Reações adversas tabeladas dos ensaios clínicos de Prevenar 20

Classe de sistemas de órgãos	Reações adversas	Frequência		
		Lactentes/Crianças/Adolescentes		Adultos
		6 semanas a menos de 5 anos de idade	5 anos a menos de 18 anos de idade	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diminuição do apetite	Muito frequentes	Muito frequentes ^a	Muito frequentes ^a
Perturbações do foro psiquiátrico	Irritabilidade	Muito frequentes	Muito frequentes ^a	-
	Choro	Pouco frequentes ^a	-	-
Doenças do sistema nervoso	Sonolência/aumento do sono	Muito frequentes	Muito frequentes ^a	-
	Convulsões (incluindo convulsões febris)	Pouco frequentes	-	-
	Episódio hipotónico-hiporresponsivo	Raras ^a	-	-
	Sono agitado/diminuição do sono	Muito frequentes ^a	Muito frequentes ^a	-
	Cefaleia	-	Muito frequentes	Muito frequentes
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Frequentes	Frequentes ^a	Pouco frequentes ^b
	Náuseas	-	-	Pouco frequentes
	Vômitos	Frequentes	Frequentes ^a	Pouco frequentes ^b
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea	Frequentes	Frequentes ^a	Pouco frequentes ^b
	Angioedema	-	-	Pouco frequentes
	Urticária ou erupção cutânea semelhante a urticária	Pouco frequentes	Pouco frequentes	-
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor muscular	-	Muito frequentes	Muito frequentes
	Dor articular	-	Frequentes	Muito frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia	Muito frequentes	Pouco frequentes	Frequentes
	Pirexia superior a 38,9 °C	Frequentes	-	-
	Fadiga	-	Muito frequentes	Muito frequentes
	Eritema no local de administração	Muito frequentes	Muito frequentes	Frequentes ^b
	Induração/tumefação no local de administração	Muito frequentes	Muito frequentes	Frequentes ^b
	Eritema ou	Muito	-	-

Tabela 1: Reações adversas tabeladas dos ensaios clínicos de Prevenar 20

Classe de sistemas de órgãos	Reações adversas	Frequência		
		Lactentes/Crianças/Adolescentes		Adultos
		6 semanas a menos de 5 anos de idade	5 anos a menos de 18 anos de idade	
	induração/tumefação (> 2,0-7,0 cm) no local de administração	frequentes (após dose de reforço e em crianças mais velhas [2 a < 5 anos de idade])		
		Frequentes (após série para lactentes)	-	-
	Eritema ou induração/tumefação(> 7,0 cm) no local de administração	Pouco frequentes	-	-
	Dor/sensibilidade no local de administração	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
	Dor/sensibilidade no local de administração que causa limitação dos movimentos do membro	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes ^a
	Prurido no local de administração	-	-	Pouco frequentes
	Linfadenopatia	-	-	Pouco frequentes
	Urticária no local de administração	-	-	Pouco frequentes
	Calafrios	-	-	Pouco frequentes ^b
	Hipersensibilidade no local de administração	Raras ^c	-	-

a. Estas frequências baseiam-se em reações adversas (RA) notificadas em ensaios clínicos com Prevenar 13, uma vez que estas RA não foram notificadas em ensaios de Prevenar 20 em lactentes (Fase 2 e 3), crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade e adultos com idade igual ou superior a 18 anos (Fase 3) e, por conseguinte, a frequência é desconhecida.

b. Acontecimento notificado em ensaios clínicos em adultos com Prevenar 13 com a frequência “muito frequentes” ($\geq 1/10$).

c. RA não notificada para Prevenar 13, embora urticária no local de injeção, prurido no local de injeção e dermatite no local de injeção tenham sido notificados na experiência pós-comercialização de Prevenar 13.

Segurança na administração concomitante de vacinas em adultos

Quando Prevenar 20 foi administrado em adultos com idade ≥ 65 anos em simultâneo com a terceira dose (reforço) de uma vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado), o perfil de tolerância foi semelhante, em termos gerais, ao da vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleósido modificado) administrada isoladamente. Observaram-se algumas diferenças no perfil de segurança comparativamente à administração de Prevenar 20 isoladamente. No ensaio de fase 3 B7471026 (Estudo 1026), pirexia (13,0%) e calafrios (26,5%) foram notificados como “muito

frequentes” com a coadministração das duas vacinas. Foi também notificado um caso de tonturas (0,5%) no grupo de administração concomitante.

Reações adversas da experiência pós-comercialização

A Tabela 2 inclui experiências adversas que foram notificadas espontaneamente durante a utilização pós-comercialização de Prevenar 13 em populações pediátricas e adultas, as quais também poderão ocorrer com Prevenar 20. A experiência de segurança pós-comercialização com Prevenar 13 é relevante para Prevenar 20, pois Prevenar 20 contém todos os componentes (polissacáridos conjugados e excipientes) de Prevenar 13. Estes acontecimentos foram notificados voluntariamente a partir de uma população de tamanho indeterminado. Por conseguinte, não é possível estimar a sua frequência de forma consistente ou estabelecer, para todos os acontecimentos, uma relação causal com a exposição à vacina.

Tabela 2. Reações adversas da experiência pós-comercialização com Prevenar 13

Classe de sistemas de órgãos	Frequência Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático	Linfadenopatia localizada na região do local de administração
Doenças do sistema imunitário	Reação anafilática/anafilactoide, incluindo choque
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Angioedema, eritema multiforme
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dermatite no local de administração, urticária no local de administração, prurido no local de administração

Acontecimentos notificados espontaneamente na experiência pós-comercialização de Prevenar 13; por conseguinte, as frequências não puderam ser calculadas a partir dos dados disponíveis sobre Prevenar 20 e foram consideradas desconhecido.

Informação adicional em populações especiais em estudos com Prevenar 13

Participantes com 6 a < 18 anos de idade com infeção pelo VIH têm frequências semelhantes de reações adversas às da Tabela 1, excetuando a pirexia (11% a 19%), a dor articular (24% a 42%) e os vómitos (8% a 18%) que eram “muito frequentes”. Participantes com \geq 18 anos de idade com infeção pelo VIH têm frequências semelhantes de reações adversas às da Tabela 1, excetuando a pirexia (5% a 18%) e os vómitos (8% a 12%) que eram “muito frequentes” e as náuseas (< 1% a 3%) que eram “frequentes”.

Participantes com 2 a < 18 anos de idade com TCEH têm frequências semelhantes de reações adversas às da Tabela 1, excetuando a dor no local de administração que causa limitação dos movimentos do membro (5% a 15%), os vómitos (6% a 21%), a diarreia (15% a 32%) e a dor articular (25% a 32%) que eram “muito frequentes”. Participantes com \geq 18 anos de idade com TCEH têm frequências semelhantes de reações adversas às da Tabela 1, excetuando a pirexia (4% a 15%), os vómitos (6% a 21%) e a diarreia (25% a 36%) que eram “muito frequentes”.

Participantes com 6 a < 18 anos de idade com drepanocitose têm frequências semelhantes de reações adversas às da Tabela 1, excetuando a dor no local de administração que causa limitação dos movimentos do membro (11% a 16%), a pirexia (21% a 22%), os vómitos (13% a 15%), a diarreia (13% a 25%) e a dor articular (40% a 45%) que eram “muito frequentes”.

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 INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem com Prevenar 20 é improvável dado a sua apresentação em seringa pré-cheia.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

Prevenar 20 contém 20 polissacáridos capsulares pneumocócicos, todos conjugados com a proteína transportadora CRM₁₉₇, o que modifica a resposta imunitária aos polissacáridos de uma resposta independente dos linfócitos T para uma resposta dependente dos linfócitos T. A resposta dependente dos linfócitos T resulta numa melhor resposta dos anticorpos e induz anticorpos funcionais (associados com a opsonização, a fagocitose e a destruição dos pneumococos) para proteger contra a doença pneumocócica, bem como na geração de linfócitos B de memória, o que permite uma resposta anamnésica (reforço) no caso de nova exposição à bactéria.

As respostas imunitárias em crianças e adultos após exposição a *Streptococcus pneumoniae* ou após vacinação pneumocócica podem ser determinadas através da medição das respostas de imunoglobulina G (IgG) ou da atividade opsonofagocitária (OPA). A OPA mede a atividade dos anticorpos funcionais e é considerada uma medida de substituição imunológica importante da proteção contra doença pneumocócica em adultos. Em crianças, são utilizados critérios de imunogenicidade múltiplos para a avaliação clínica das vacinas pneumocócicas conjugadas, incluindo a proporção de crianças vacinadas que alcançam um nível de anticorpos do tipo IgG específicos para cada serotipo correspondendo a $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, utilizando o ensaio imunoenzimático por absorção em fase sólida (ELISA) da OMS ou um valor equivalente específico do ensaio. As respostas imunitárias específicas para cada serotipo que se correlacionam com a proteção individual contra doença pneumocócica não foram definidos claramente.

Eficácia clínica

Não foram realizados estudos de eficácia com Prevenar 20.

Dados de imunogenicidade

Ensaio clínico de Prevenar 20 em lactentes, crianças e adolescentes

A imunogenicidade foi avaliada pelas taxas de resposta de IgG específica para o serotipo (a proporção de participantes que atingiam o nível de IgG específica para o serotipo de $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ ou um valor equivalente específico do ensaio) e as CMG da IgG, 1 mês após a série primária e 1 mês após a dose de reforço. Os TMG dos OPA foram igualmente determinados 1 mês após a série primária e após a dose de reforço. A concentração predefinida correspondendo a $0,35 \mu\text{g/ml}$ nos testes de ELISA da OMS (ou valor de limiar equivalente específico do ensaio) é aplicável apenas ao nível da população e

não pode ser utilizada para prever a proteção individual ou específica para o serotipo contra DIP. Não existe correlação em termos de proteção para pneumonia e otite média aguda (OMA).

Dois ensaios clínicos de Fase 3 (estudo 1012, estudo 1011) e um ensaio clínico de Fase 2 (estudo 1003) avaliaram a imunogenicidade de Prevenar 20 em séries de 3 doses e 4 doses em lactentes. Um estudo de Fase 3 B7471027 (estudo 1027) avaliou a imunogenicidade de uma única dose de reforço ou de 2 doses de Prevenar 20 em crianças dos 12 meses a menos de 24 meses de idade que receberam 2 doses de Prevenar 13 anteriores. Um ensaio de Fase 3 (estudo 1014) em crianças dos 15 meses a menos de 18 anos de idade avaliou uma dose única de Prevenar 20.

Respostas imunitárias após 3 e 4 doses numa série de vacinação de lactentes com 4 doses

No estudo 1011 realizado nos EUA e em Porto Rico, 1991 lactentes saudáveis a partir dos 2 meses (≥ 42 a ≤ 98 dias) de idade no momento do consentimento e nascidos com > 36 semanas de gestação foram aleatorizados (1:1) e vacinados com Prevenar 20 ou Prevenar 13, aproximadamente aos 2, 4, 6 e 12 a 15 meses de idade. Os participantes também receberam outras vacinas pediátricas, incluindo uma vacina combinada contendo difteria, tétano, tosse convulsa (acelular), hepatite B (rDNA), poliomielite (inativada) e uma vacina conjugada para *Haemophilus influenzae* do tipo b (adsorvido) com todas as 3 doses, e a vacina combinada do sarampo, parotidite epidémica e rubéola e a vacina da varicela com a dose de reforço. No estudo era permitido coadministrar as vacinas do rotavírus e da gripe.

Um mês após a terceira dose para lactentes, a não inferioridade (NI) para a diferença de percentagens de participantes com concentrações especificadas de IgG (com um critério de NI de 10%) foi atingida por 9 dos 13 serotipos comuns e não atingida para 4 serotipos (serotipos 1, 4, 9V e 23F) (Tabela 3). Seis dos 7 serotipos adicionais também atingiram o critério de não inferioridade quando comparado com o resultado mais baixo de um serotipo da vacina no grupo de Prevenar 13 (excluindo o serotipo 3); o serotipo 12F não atingiu o critério estatístico de não inferioridade. As CMG de IgG 1 mês após a dose 3 de Prevenar 20 foram não inferiores (com um critério de NI de 0,5 para o rácio médio geométrico [RMG] de IgG) à dos participantes do grupo de Prevenar 13 para todos os 13 serotipos comuns. O critério de NI também foi atingido para os 7 serotipos adicionais quando comparados com CMG de IgG mais baixa (excluindo o serotipo 3) dos serotipos no grupo de Prevenar 13 (Tabela 3).

Os níveis de anticorpos para os 7 serotipos adicionais foram significativamente superiores aos do serotipo correspondente no grupo de Prevenar 13 (Tabelas 3 e 4).

Um mês após a dose de reforço, foi atingida a NI para as CMG de IgG (com um critério de NI de 0,5 para o RMG de IgG) para todos os 13 serotipos comuns. O critério de NI também foi atingido para os 7 serotipos adicionais quando considerada a CMG de IgG mais baixa (excluindo o serotipo 3) no grupo de Prevenar 13 (Tabela 4). Embora a não inferioridade não tenha sido testada formalmente para este parâmetro, as diferenças observadas (Prevenar 20–Prevenar 13) nas percentagens de participantes com concentrações especificadas de IgG específicas para cada serotipo 1 mês após a dose 4 foram superiores a -10% para todos os 13 serotipos comuns com exceção do serotipo 3 (-16,4%, IC: -21,0%; -11,8%). Para os 7 serotipos adicionais, as diferenças observadas nas percentagens de participantes com concentrações especificadas de IgG específicas para cada serotipo 1 mês após a dose 4 variaram entre -11,5% (serotipo 12F) e 1,8% (serotipos 15B, 22F e 33F) (Tabela 4).

Tabela 3. Percentagens de participantes com concentrações especificadas de IgG pneumocócicas e CMG de IgG pneumocócicas ($\mu\text{g/ml}$) um mês após a dose 3 de uma série de 4 doses, estudo 1011^a

	Percentagens de participantes com concentrações especificadas de IgG ^b			CMG de IgG		
	Prevenar 20 N ^c = 831-833	Prevenar 13 N ^c = 801-802	Diferença (Prevenar 20 – Prevenar 13)	Prevenar 20 N ^c = 831-833	Prevenar 13 N ^c = 801-802	Prevenar 20 /Prevenar 13
	%	%	% (IC 95% ^d)	CMG ^e	CMG ^e	RMG (IC 95% ^e)
Serotipos						
1	84,9	91,1	-6,3 (-9,4; -3,1)	0,74	1,14	0,65 (0,59; 0,72)
3	40,5	55,2	-14,8 (-19,5; -10,0)	0,36	0,51	0,70 (0,64; 0,76)
4	78,2	87,5	-9,4 (-13,0; -5,8)	0,75	1,08	0,70 (0,63; 0,78)
5	86,2	90,5	-4,3 (-7,5; -1,2)	0,66	0,96	0,69 (0,61; 0,77)
6A	94,2	96,1	-1,9 (-4,0; 0,2)	1,95	2,69	0,72 (0,65; 0,81)
6B	88,3	92,4	-4,1 (-7,0; -1,2)	0,61	1,02	0,60 (0,51; 0,70)
7F	96,4	97,3	-0,9 (-2,6; 0,9)	1,71	2,29	0,75 (0,69; 0,81)
9V	80,3	88,8	-8,5 (-12,0; -5,0)	0,87	1,21	0,72 (0,65; 0,80)
14	94,2	95,4	-1,2 (-3,4; 1,0)	2,16	2,72	0,79 (0,71; 0,89)
18 C	87,3	89,4	-2,1 (-5,3; 1,0)	1,31	1,71	0,77 (0,70; 0,84)
19 A	96,3	98,0	-1,7 (-3,4; -0,1)	0,72	0,91	0,79 (0,72; 0,86)
19F	96,0	95,9	0,2 (-1,8; 2,1)	1,59	2,00	0,79 (0,73; 0,86)
23F	74,3	83,2	-8,9 (-12,8; -4,9)	0,82	1,25	0,66 (0,58; 0,75)
Serotipos adicionais^f						
8	95,8	83,2 ^f	12,6 (9,8; 15,6)	1,80	0,91 ^g	1,98 (1,81; 2,16)
10 A	88,0	83,2 ^f	4,8 (1,4; 8,3)	1,21	0,91 ^g	1,32 (1,18; 1,49)
11 A	90,0	83,2 ^f	6,9 (3,6; 10,2)	1,39	0,91 ^g	1,52 (1,39; 1,67)
12F	48,0	83,2 ^f	-35,1 (-39,4; -30,8)	0,55	0,91 ^g	0,60 (0,54; 0,67)
15 B	97,0	83,2 ^f	13,8 (11,1; 16,8)	4,40	0,91 ^g	4,82 (4,39; 5,30)
22F	98,7	83,2 ^f	15,5 (12,9; 18,3)	3,71	0,91 ^g	4,06 (3,68; 4,48)
33F	89,3	83,2 ^f	6,1 (2,8; 9,5)	1,49	0,91 ^g	1,64 (1,46; 1,83)

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; dLIA = imunoenensaio direto baseado no Luminex; ELISA = ensaio imunoenzimático por absorção em fase sólida; CMG = concentração média geométrica; RMG = rácio médio geométrico; IgG = imunoglobulina G; LIQ = limite inferior de quantificação.

Nota: a não inferioridade para um serotipo era declarada se o limite inferior do IC de 95% bilateral para a diferença percentual (Prevenar 20 - Prevenar 13) fosse $> -10\%$ ou se o limite inferior do IC de 95% bilateral para o RMG (Prevenar 20 *versus* Prevenar 13) fosse $> 0,5$ para esse serotipo.

Nota: os resultados do ensaio abaixo do LIQ foram definidos para $0,5 \times$ LIQ na análise.

- O estudo 1011 foi realizado nos EUA e no território de Porto Rico (NCT04382326).
- Os níveis especificados para os serotipos de Prevenar 13 foram retirados de um estudo de transposição publicado (Tan CY, *et al.* 2018) que utilizou resultados obtidos após doses primárias, antes e depois da dose de reforço (esquema de 3 doses para lactentes seguido de uma dose de reforço), exceto para o serotipo 19A, para o qual foram utilizados apenas resultados de após as doses primárias. Para os 7 serotipos adicionais, os níveis especificados derivam de uma avaliação de concordância (dLIA clínico para repetir o ELISA) de dados de um estudo de Fase 2 (B7471003), que também utiliza o esquema de 3 doses para lactentes seguido de uma dose de reforço.
- N = número de participantes com concentrações de IgG válidas.
- IC bilateral baseado no método de Miettinen e Nurminen.
- As CMG, RMG e os IC bilaterais associados foram calculados exponenciando as médias e as diferenças das médias (Prevenar 20 – Prevenar 13) do logaritmo das concentrações e dos IC correspondentes (baseado na distribuição *t* de Student).
- Para as diferenças percentuais dos 7 serotipos adicionais, os resultados da IgG do serotipo 23F (serotipo de Prevenar 13 com a menor percentagem, excluindo o serotipo 3) no grupo de Prevenar 13 foram utilizados nas comparações para não inferioridade. As percentagens de participantes com concentrações especificadas de IgG para os serotipos 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F e 33F no grupo de Prevenar 13 foram de 1,4%, 1,9%, 1,4%, 0,1%, 1,2%, 1,4% e 1,5%, respetivamente.
- Para os RMG dos 7 serotipos adicionais, os resultados da IgG do serotipo 19A (serotipo de Prevenar 13 com a menor CMG, excluindo o serotipo 3) no grupo de Prevenar 13 foram utilizados nas comparações para não inferioridade. As CMG de IgG para os serotipos 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F e 33F no grupo de Prevenar 13 foram de 0,02 µg/ml, 0,01 µg/ml, 0,02 µg/ml, 0,01 µg/ml, 0,03 µg/ml, 0,01 µg/ml e 0,02 µg/ml, respetivamente.

Tabela 4. Percentagens de participantes com concentrações especificadas de IgG pneumocócicas e CMG de IgG pneumocócicas (µg/ml) um mês após a dose 4 de uma série de 4 doses, estudo 1011^a

	Percentagens de participantes com concentrações especificadas de IgG ^b			CMG de IgG		
	Prevenar 20 N ^c = 753-755	Prevenar 13 N ^c = 744-745	Diferença (Prevenar 20 – Prevenar 13)	Prevenar 20 N ^c = 753-755	Prevenar 13 N ^c = 744-745	Prevenar 20 /Prevenar 13
	%	%	% (IC 95% ^d)	CMG ^e	CMG ^e	RMG (IC 95% ^e)
Serotipos						
1	95,5	98,1	-2,6 (-4,5; -0,9)	1,47	2,12	0,69 (0,63; 0,76)
3	60,8	77,2	-16,4 (-21,0; -11,8)	0,56	0,85	0,66 (0,61; 0,73)
4	98,8	98,9	-0,1 (-1,3; 1,1)	3,77	4,84	0,78 (0,70; 0,86)
5	98,8	98,7	0,2 (-1,1; 1,4)	1,87	2,51	0,74 (0,67; 0,82)
6A	99,5	99,9	-0,4 (-1,2; 0,3)	9,01	11,69	0,77 (0,70; 0,85)
6B	99,1	99,5	-0,4 (-1,4; 0,6)	4,01	5,74	0,70 (0,62; 0,79)
7F	99,5	99,9	-0,4 (-1,2; 0,3)	3,91	5,18	0,76 (0,70; 0,82)
9V	98,3	98,9	-0,6	3,44	4,30	0,80

			(-2,0; 0,6)			(0,73; 0,88)
14	99,2	99,6	-0,4 (-1,4; 0,5)	5,68	6,34	0,90 (0,81; 1,00)
18C	97,6	97,9	-0,2 (-1,8; 1,3)	3,46	4,69	0,74 (0,67; 0,82)
19A	99,9	99,7	0,1 (-0,5; 0,9)	3,53	4,13	0,85 (0,77; 0,94)
19F	98,8	98,7	0,2 (-1,1; 1,4)	5,01	5,79	0,86 (0,78; 0,96)
23F	96,6	97,9	-1,3 (-3,1; 0,4)	3,95	6,18	0,64 (0,57; 0,72)
Serotipos adicionais						
8	99,2	97,9 ^f	1,4 (0,1; 2,8)	3,97	2,12 ^g	1,87 (1,71; 2,06)
10A	98,7	97,9 ^f	0,8 (-0,5; 2,3)	6,22	2,12 ^g	2,94 (2,64; 3,26)
11A	98,7	97,9 ^f	0,8 (-0,5; 2,3)	3,53	2,12 ^g	1,67 (1,51; 1,84)
12F	86,4	97,9 ^f	-11,5 (-14,3; -8,9)	1,85	2,12 ^g	0,88 (0,79; 0,97)
15B	99,6	97,9 ^f	1,8 (0,7; 3,1)	12,59	2,12 ^g	5,95 (5,39; 6,55)
22F	99,6	97,9 ^f	1,8 (0,7; 3,1)	10,60	2,12 ^g	5,01 (4,54; 5,52)
33F	99,6	97,9 ^f	1,8 (0,7; 3,1)	9,31	2,12 ^g	4,40 (3,99; 4,85)

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; dLIA = imunoenensaio direto baseado no Luminex; ELISA = ensaio imunoenzimático por absorção em fase sólida; CMG = concentração média geométrica; RMG = rácio médio geométrico; IgG = imunoglobulina G; LIQ = limite inferior de quantificação.

Nota: a não inferioridade para um serotipo era declarada se o limite inferior do IC de 95% bilateral para o RMG (Prevenar 20 versus Prevenar 13) fosse > 0,5 para esse serotipo.

Nota: os resultados do ensaio abaixo do LIQ foram definidos para $0,5 \times \text{LIQ}$ na análise.

- O estudo 1011 foi realizado nos EUA e no território de Porto Rico (NCT04382326).
- Os níveis especificados para os serotipos de Prevenar 13 foram retirados de um estudo de transposição publicado (Tan CY, *et al.* 2018) que utilizou resultados obtidos após doses primárias, antes e depois da dose de reforço (esquema de 3 doses para lactentes seguido de uma dose de reforço), exceto para o serotipo 19A, para o qual foram utilizados resultados de apenas após as doses primárias. Para os 7 serotipos adicionais, os níveis especificados derivam de uma avaliação de concordância (dLIA clínico para repetir o ELISA) de dados de um estudo de Fase 2 (B7471003), que também utiliza o esquema de 3 doses primárias seguido de uma dose de reforço.
- N = número de participantes com concentrações de IgG válidas.
- IC bilateral baseado no método de Miettinen e Nurminen.
- As CMG, RMG e os IC bilaterais associados foram calculados exponenciando as médias e as diferenças das médias (Prevenar 20 – Prevenar 13) do logaritmo das concentrações e dos IC correspondentes (baseado na distribuição *t* de Student).
- Para as diferenças percentuais dos 7 serotipos adicionais, os resultados da IgG dos serotipos 18C ou 23F (serotipos de Prevenar 13 com as menores percentagens, excluindo o serotipo 3) no grupo de Prevenar 13 foram utilizados nas comparações. As percentagens de participantes com concentrações especificadas de IgG para os serotipos 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F e 33F no grupo de Prevenar 13 foram de 4,2%, 2,2%, 3,8%, 0,1%, 3,1%, 1,7% e 2,3%, respetivamente.
- Para os RMG dos 7 serotipos adicionais, os resultados da IgG do serotipo 1 (serotipo de Prevenar 13 com a menor CMG, excluindo o serotipo 3) no grupo de Prevenar 13 foram utilizados nas comparações para não inferioridade. As CMG de IgG para os serotipos 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F e 33F no grupo de Prevenar 13 foram de 0,03 µg/ml, 0,01 µg/ml, 0,02 µg/ml, 0,01 µg/ml, 0,02 µg/ml, 0,00 µg/ml e 0,01 µg/ml, respetivamente.

Os TMG de OPA para os 13 serotipos comuns no grupo de Prevenar 20 foram, em geral, comparáveis aos TMG de OPA no grupo de Prevenar 13 1 mês após a terceira dose do esquema primário e foram

ligeiramente inferiores do que no grupo de Prevenar 13 para a maioria dos serotipos após a dose de reforço. Existe variabilidade nos dados de OPA devido ao pequeno tamanho da amostra, embora a interpretação da relevância clínica de TMG de OPA ligeiramente inferiores seja desconhecida. Os TMG de OPA observados para os 7 serotipos adicionais foram substancialmente superiores no grupo de Prevenar 20 comparado com o grupo de Prevenar 13. As respostas imunitárias com Prevenar 20 também revelaram um reforço das concentrações de IgG e dos TMG de OPA após a dose de reforço, indicando que foi induzida uma resposta de memória pelas 3 doses para lactentes.

Respostas imunitárias de IgG aos pneumococos após 2 e 3 doses de uma série de vacinação com 3 doses

No estudo 1012, 1204 lactentes com 2 meses (≥ 42 a ≤ 112 dias) de idade no momento do consentimento e nascidos com > 36 semanas de gestação foram aleatorizados (1:1) e vacinados com Prevenar 20 ou Prevenar 13. A primeira dose foi administrada na inclusão, a segunda dose aproximadamente 2 meses mais tarde e a terceira dose foi administrada cerca dos 11 a 12 meses de idade.

Um mês após 2 doses do esquema primário, as CMG de IgG observadas para 9 dos 13 serotipos comuns foram não inferiores (NI) às do grupo de Prevenar 13, e 4 dos 13 serotipos comuns (os serotipos 6A, 6B, 9V e 23F) não cumpriram o critério estatístico duplo para não inferioridade. As percentagens de participantes com concentrações especificadas de IgG específicas para o serotipo 1 mês após a dose 2 de Prevenar 20 para 4 dos 13 serotipos comuns foram não inferiores às do grupo de Prevenar 13, com base num critério de não inferioridade de 10%; e 9 dos 13 serotipos comuns (os serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 9V, 18C e 23F) não cumpriram os critérios estatísticos de não inferioridade.

Após Prevenar 20 as respostas imunitárias para os 7 serotipos adicionais foram não inferiores à CMG de IgG mais baixa entre os 13 serotipos (serotipo 6B) em Prevenar 13. Para os 7 serotipos adicionais, a percentagem de participantes com concentrações IgG especificadas específicas de serotipo 1 mês após a dose 2 de Prevenar 20 para 5 dos 7 serotipos adicionais foram não inferiores ao serotipo com a percentagem mais baixa entre os 13 serotipos (serotipo 6B) no grupo de Prevenar 13 e serotipos 10A e 12F não cumpriram os critérios estatístico de não inferioridade. A relevância clínica destas observações é desconhecida. Além disso, as CMG de IgG para os 7 serotipos adicionais eram mais elevadas, em comparação com as CMG de IgG dos serotipos correspondentes no grupo de Prevenar 13 após 2 doses de imunização primária. Um mês após a terceira dose (reforço), as CMG de IgG de Prevenar 20 observadas foram não inferiores ao grupo de Prevenar 13 para 12 dos 13 serotipos comuns exceto para o serotipo 6B e todos os 7 serotipos adicionais foram não inferiores à CMG de IgG mais baixa no grupo de Prevenar 13. Adicionalmente, as CMG de IgG para os 7 serotipos adicionais foram superiores em comparação com as CMG de IgG dos serotipos correspondentes no grupo de Prevenar 13 após a dose de reforço.

As respostas funcionais, conforme medido pelo TMG de OPA para os 13 serotipos comuns 1 mês após a segunda dose para lactentes e 1 mês após a dose de reforço no grupo de Prevenar 20 foram, em geral, semelhantes aos TMG de OPA observados no grupo de Prevenar 13 para a maioria dos serotipos e os TMG de OPA observados foram substancialmente superiores para os 7 serotipos adicionais, em ambos os momentos, no grupo de Prevenar 20 vs grupo de Prevenar 13. Foram observados aumentos nas respostas de anticorpos de IgG e OPA após a administração de Prevenar 20 depois da dose 2 até após a dose 3 para os 20 serotipos, incluindo os que não atingiram a não inferioridade, o que indica memória imunológica.

Crianças com idades entre os 12 meses e menos de 18 anos (estudos 1027 e 1014)

Crianças com idades entre os 12 meses e menos de 24 meses vacinadas anteriormente com Prevenar 13 (estudo 1027)

Num ensaio multicêntrico, aleatorizado e parcialmente em dupla ocultação (estudo 1027), 356 participantes com idades entre os 12 meses e menos de 24 meses vacinados anteriormente com

2 doses de Prevenar 13 nos primeiros 12 meses de vida foram incluídos e aleatorizados para receberem 1 ou 2 doses de Prevenar 20 ou uma dose única de Prevenar 13 (controle). No grupo que recebeu 2 doses de Prevenar 20, a segunda dose foi administrada cerca de 2 meses após a dose 1.

Foram observadas respostas imunitárias de IgG para os 13 serotipos comuns após 1 ou 2 doses de Prevenar 20, com as CMG da IgG observadas a serem numericamente superiores para a maioria dos 13 serotipos comuns após 1 dose de Prevenar 20 comparativamente com após 2 doses de Prevenar 20. As CMG da IgG observadas 1 mês após a última vacinação para os 13 serotipos comuns foram inferiores após 1 ou 2 doses de Prevenar 20 comparativamente com após 1 dose de Prevenar 13. Foram observadas respostas imunitárias de IgG para todos os 7 serotipos adicionais após 1 ou 2 doses de Prevenar 20, com respostas de IgG numericamente superiores após 2 doses de Prevenar 20 comparativamente com após uma única dose. As CMG da IgG observadas para todos os 7 serotipos adicionais (não abrangidos por Prevenar 13) foram baixos 1 mês após uma dose de reforço de Prevenar 13.

Foram induzidas respostas de OPA para todos os 20 serotipos com tendências semelhantes às descritas acima para as CMGs da IgG

Crianças e adolescentes com idades entre os 15 meses e menos de 18 anos (estudo 1014)

Num estudo multicêntrico, de braço único (estudo 1014), os participantes foram incluídos no estudo por grupo etário (cerca de 200 participantes por grupo) para receberem uma dose única de Prevenar 20, conforme descrito a seguir.

Crianças com idades entre os 15 meses e menos de 24 meses vacinadas anteriormente com Prevenar 13

No grupo etário de crianças com idades entre os 15 meses e menos de 24 meses, os participantes tinham sido vacinados anteriormente com 3 ou 4 doses de Prevenar 13. Foram observados aumentos das concentrações de IgG desde antes até 1 mês após Prevenar 20 para todos os 20 serotipos da vacina. O aumento dos títulos médios geométricos (ATMG) de IgG observado para os 7 serotipos adicionais variou entre 27,9 e 1847,7.

Crianças com idades entre os 24 meses e menos de 5 anos vacinadas anteriormente com Prevenar 13

No grupo das crianças com idades entre os 24 meses e menos de 5 anos, os participantes tinham sido vacinados anteriormente com 3 ou 4 doses de Prevenar 13. Foram observados aumentos das concentrações de IgG desde antes de 1 mês após Prevenar 20 para todos os 20 serotipos da vacina. Os ATMG de IgG observados para os 7 serotipos adicionais variaram entre 36,6 e 796,2. Para os 7 serotipos adicionais, 71,2% a 94,6% tinham um aumento ≥ 4 vezes nos títulos de OPA.

Crianças com idades entre os 5 anos e menos de 18 anos não vacinadas ou vacinadas anteriormente com Prevenar 13

Nos participantes com idade entre os 5 anos e menos de 10 anos e dos 10 anos a menos de 18 anos de idade, independentemente da história vacinal anterior com Prevenar 13. Prevenar 20 induziu respostas imunitárias robustas de IgG e OPA para os 20 serotipos da vacina após uma dose única em participantes entre os 5 anos a menos de 18 anos de idade. Os ATMG de IgG observados para os 7 serotipos adicionais variaram entre 11,5 e 499,0 e foram observados aumentos nos TMG de OPA para todos os 20 serotipos da vacina.

Lactentes pré-termo

Não estão disponíveis dados de imunogenicidade de Prevenar 20 em lactentes pré-termo. Com base na experiência com Prevenar e Prevenar 13, são induzidas respostas imunitárias em lactentes pré-termo, embora possam ser inferiores às dos lactentes de termo. A segurança e tolerabilidade de Prevenar 20

foram avaliadas num estudo de Fase 3 (estudo 1013), que incluiu 111 lactentes pré-termo tardio (lactentes nascidos entre as 34 a menos de 37 semanas de idade gestacional) entre a população total do estudo. Os participantes foram aleatorizados para receberem uma série de 4 doses de Prevenar 20 (N = 77) ou de Prevenar 13 (N = 34).

Ensaio clínico de Prevenar 20 em adultos

Três ensaios clínicos de Fase 3, B7471006, B7471007 e B7471008 (estudo 1006, estudo 1007 e estudo 1008), foram realizados nos EUA e na Suécia para avaliar a imunogenicidade de Prevenar 20 em diferentes grupos etários de adultos e em participantes *naïves* para vacinas pneumocócicas ou vacinados previamente com Prevenar 13, PPSV23 ou ambas.

Cada estudo incluiu participantes saudáveis ou imunocompetentes com condições subjacentes estáveis, incluindo doença cardiovascular crónica, doença pulmonar crónica, doenças renais, diabetes *mellitus*, doença hepática crónica e condições médicas e comportamentos de risco (p. ex., tabagismo), que aumentam o risco de pneumonia pneumocócica grave e DIP. No estudo principal (estudo 1007), estes fatores de risco foram identificados em 34%, 32% e 26% dos participantes com idade igual ou superior a 60 anos, dos 50 aos 59 anos e dos 18 aos 49 anos, respetivamente. Definiu-se “condição médica estável” como uma condição médica que não necessitou de alterações significativas da terapêutica nas 6 semanas anteriores (ou seja, alteração para uma nova categoria terapêutica devido a agravamento da doença) ou de qualquer hospitalização devido a agravamento da doença nas 12 semanas anteriores a receber a vacina do estudo.

Em todos os estudos, as respostas imunitárias induzidas por Prevenar 20 e pelas vacinas pneumocócicas de controlo foram avaliadas por um ensaio de opsonofagocitose (OPA). Os ensaios de OPA avaliaram os anticorpos funcionais contra o *S. pneumoniae*.

Comparação das respostas imunitárias de Prevenar 20 com Prevenar 13 e PPSV23

Num ensaio clínico de não inferioridade, aleatorizado, controlado por substância ativa, em dupla ocultação (estudo principal 1007) de Prevenar 20 realizado nos EUA e na Suécia, participantes *naïve* para vacinas pneumocócicas com idade igual ou superior a 18 anos foram incluídos numa de 3 coortes, com base na sua idade no momento da inclusão (18 a 49, 50 a 59 e ≥ 60 anos de idade) e aleatorizados para receber Prevenar 20 ou controlo. Os participantes com idade igual ou superior a 60 anos foram aleatorizados segundo um rácio de 1:1 para receber Prevenar 20 (n = 1 507) seguido, 1 mês mais tarde, da administração de placebo à base de soro fisiológico ou Prevenar 13 (n = 1 490) e da administração de PPSV23 1 mês mais tarde. Os participantes com idade entre os 18 e os 49 anos e os 50 e os 59 anos foram distribuídos aleatoriamente (rácio de 3:1); receberam uma dose de Prevenar 20 (18 a 49 anos de idade: n = 335; 50 a 59 anos de idade; n = 334) ou de Prevenar 13 (18 a 49 anos de idade: n = 112; 50 a 59 anos de idade; n = 111).

Os TMG dos OPA específicos para os serotipos foram medidos antes da primeira vacinação e 1 mês após cada vacinação. Era atingida a não inferioridade das respostas imunitárias TMGs OPA 1 mês após a vacinação, de Prevenar 20 em relação a uma vacina de controlo para um serotipo, se o limite inferior das duas extremidades do IC de 95% para o rácio de TMG (Prevenar 20/Prevenar 13; Prevenar 20/PPSV23) para esses serotipos fosse superior a 0,5.

Nos participantes com idade igual ou superior a 60 anos, as respostas imunitárias para todos os 13 serotipos emparelhados, induzidas por Prevenar 20, foram não inferiores às induzidas por Prevenar 13 para os mesmos serotipos, 1 mês após a vacinação. No geral, foram observados títulos médios geométricos numericamente inferiores com Prevenar 20 nos serotipos emparelhados comparativamente a Prevenar 13 (Tabela 5), contudo desconhece-se a relevância clínica destes achados.

As respostas imunitárias induzidas por Prevenar 20 para 6/7 serotipos adicionais foram não inferiores às induzidas por PPSV23 para os mesmos serotipos, 1 mês após a vacinação. A resposta para o serotipo 8 não cumpriu o critério de não inferioridade estatístico pré-especificado (o limite inferior das

duas extremidades do IC a 95% para o rácio de TMG é de 0,49 em vez de > 0,50) (Tabela 5). A relevância clínica desta observação é desconhecida. As análises de suporte para outros parâmetros de avaliação do serotipo 8 no grupo de Prevenar 20 revelaram resultados favoráveis. Estes incluíram um ATMG de 22,1 desde antes da vacinação até 1 mês após a vacinação, 77,8% dos participantes alcançaram um aumento ≥ 4 vezes nos títulos OPA desde antes da vacinação até 1 mês após a vacinação e 92,9% dos participantes alcançaram títulos OPA \geq LIQ 1 mês após a vacinação.

Tabela 5. TMG OPA 1 mês após a vacinação em participantes com idade igual ou superior a 60 anos que receberam Prevenar 20 comparativamente a Prevenar 13 para os 13 serotipos emparelhados e a PPSV23 para os 7 serotipos adicionais (estudo 1007)^{a,b,c,d}

	Prevenar 20 (N = 1 157 – 1 430)	Prevenar 13 (N = 1 390 – 1 419)	PPSV23 (N = 1 201 – 1 319)	Comparação entre vacinas	
				Rácio de TMG ^e	IC 95% ^e
	TMG ^e	TMG ^e	TMG ^e		
Serotipo					
1	123	154		0,80	0,71; 0,90
3	41	48		0,85	0,78; 0,93
4	509	627		0,81	0,71; 0,93
5	92	110		0,83	0,74; 0,94
6 ^a	889	1 165		0,76	0,66; 0,88
6B	1 115	1 341		0,83	0,73; 0,95
7F	969	1 129		0,86	0,77; 0,96
9V	1 456	1 568		0,93	0,82; 1,05
14	747	747		1,00	0,89; 1,13
18C	1 253	1 482		0,85	0,74; 0,97
19 ^a	518	645		0,80	0,71; 0,90
19F	266	333		0,80	0,70; 0,91
23F	277	335		0,83	0,70; 0,97
Serotipos adicionais					
8	466		848	0,55	0,49; 0,62
10 ^a	2 008		1 080	1,86	1,63; 2,12
11 ^a	4 427		2 535	1,75	1,52; 2,01
12F	2 539		1 717	1,48	1,27; 1,72
15B	2 398		769	3,12	2,62; 3,71
22F	3 666		1 846	1,99	1,70; 2,32
33F	5 126		3 721	1,38	1,21; 1,57

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; TMG = título médio geométrico; LIQ = limite inferior de quantificação; N = número de participantes; OPA = atividade opsonofagocítica; PPSV23 = vacina pneumocócica polissacárida (23-valente).

a. O estudo 1007 foi realizado nos EUA e na Suécia.

b. Era alcançada não inferioridade para um serotipo se o limite inferior das duas extremidades do IC de 95% para o rácio de TMG (rácio entre Prevenar 20/comparador) fosse superior a 0,5 (o dobro do critério para não inferioridade).

c. Os resultados do ensaio abaixo do LIQ foram definidos para $0,5 \times$ LIQ na análise.

d. População de imunogenicidade elegível.

e. Os TMG e os rácios de TMG, bem como os IC (de duas extremidades) associados, baseavam-se numa análise de títulos OPA com transformação log utilizando um modelo de regressão com o grupo de vacina, sexo, tabagismo, idade aquando da vacinação em anos e títulos OPA com transformação log no início do estudo.

Imunogenicidade em participantes dos 18 aos 59 anos de idade

No estudo 1007, participantes dos 50 aos 59 anos de idade e participantes dos 18 aos 49 anos de idade foram distribuídos aleatoriamente (rácio de 3:1) para receber vacinação com Prevenar 20 ou Prevenar 13. Os títulos médios TMG OPA específicos para os serotipos foram medidos antes da

primeira inoculação e 1 mês após cada inoculação. Com ambas as vacinas, foram observadas respostas imunitárias mais elevadas nos participantes mais jovens comparativamente aos de idade mais avançada. Foi efetuada uma análise de não inferioridade de Prevenar 20 no grupo etário mais jovem *versus* Prevenar 20 nos participantes dos 60 aos 64 anos, por serotipo, para dar suporte à indicação em adultos dos 18 aos 49 anos de idade e dos 50 aos 59 anos de idade. Era declarada não inferioridade se o limite inferior do intervalo das duas extremidades do de IC de 95% para o rácio de GMT (Prevenar 20 em participantes dos 18 aos 49 anos de idade/60 aos 64 anos de idade e dos 50 aos 59 anos de idade/60 aos 64 anos de idade) para cada um dos 20 serotipos fosse > 0,5. Prevenar 20 induziu respostas imunitárias para todos os 20 serotipos da vacina nos dois grupos etários mais jovens não inferiores em relação às respostas dos participantes dos 60 aos 64 anos de idade, 1 mês após a vacinação (Tabela 6).

Embora não tivesse sido planeada como um controlo ativo para as avaliações da imunogenicidade no estudo, uma análise descritiva *posthoc* revelou, em geral, TMG de OPA numericamente inferiores 1 mês após Prevenar 20 para os serotipos emparelhados comparativamente a Prevenar 13 em participantes dos 18 aos 59 anos de idade, contudo desconhece-se a relevância clínica destes achados.

Como referido acima, foram incluídos indivíduos com fatores de risco neste estudo. Em todos os grupos etários estudados, em geral, foi observada uma resposta imunitária numericamente inferior em participantes com fatores de risco comparativamente aos participantes sem fatores de risco. Desconhece-se a relevância clínica desta observação.

Tabela 6. Comparações dos TMG OPA 1 mês após Prevenar 20 em participantes dos 18 aos 49 ou dos 50 aos 59 anos de idade com participantes dos 60 aos 64 anos de idade (estudo 1007)^{a,b,c,d}

	18– 49 anos (N = 251 – 317)	60– 64 anos (N = 765 – 941)	18– 49 anos relativamente a 60– 64 anos	50– 59 anos (N = 266 – 320)	60– 64 anos (N = 765 – 941)	50– 59 anos relativamente a 60– 64 anos
	TMG ^e	TMG ^e	Rácio de TMG ^e (IC 95%) ^e	TMG ^e	TMG ^e	Rácio de TMG ^e (IC 95%) ^e
Serotipo						
1	163	132	1,23 (1,01; 1,50)	136	132	1,03 (0,84; 1,26)
3	42	42	1,00 (0,87; 1,16)	43	41	1,06 (0,92; 1,22)
4	1 967	594	3,31 (2,65; 4,13)	633	578	1,10 (0,87; 1,38)
5	108	97	1,11 (0,91; 1,36)	85	97	0,88 (0,72; 1,07)
6A	3 931	1 023	3,84 (3,06; 4,83)	1 204	997	1,21 (0,95; 1,53)
6B	4 260	1 250	3,41 (2,73; 4,26)	1 503	1 199	1,25 (1,00; 1,56)
7F	1 873	1 187	1,58 (1,30; 1,91)	1 047	1 173	0,89 (0,74; 1,07)
9V	6 041	1 727	3,50 (2,83; 4,33)	1 726	1 688	1,02 (0,83; 1,26)
14	1 848	773	2,39 (1,93; 2,96)	926	742	1,25 (1,01; 1,54)
18C	4 460	1 395	3,20 (2,53; 4,04)	1 805	1 355	1,33 (1,06; 1,68)
19A	1 415	611	2,31 (1,91; 2,81)	618	600	1,03 (0,85; 1,25)

Tabela 6. Comparações dos TMG OPA 1 mês após Prevenar 20 em participantes dos 18 aos 49 ou dos 50 aos 59 anos de idade com participantes dos 60 aos 64 anos de idade (estudo 1007)^{a,b,c,d}

	18– 49 anos (N = 251 – 317)	60– 64 anos (N = 765 – 941)	18– 49 anos relativamente a 60– 64 anos	50– 59 anos (N = 266 – 320)	60– 64 anos (N = 765 – 941)	50– 59 anos relativamente a 60– 64 anos
	TMG ^e	TMG ^e	Rácio de TMG ^e (IC 95%) ^e	TMG ^e	TMG ^e	Rácio de TMG ^e (IC 95%) ^e
19F	655	301	2,17 (1,76; 2,68)	287	290	0,99 (0,80; 1,22)
23F	1 559	325	4,80 (3,65; 6,32)	549	328	1,68 (1,27; 2,22)
Serotipos adicionais						
8	867	508	1,71 (1,38; 2,12)	487	502	0,97 (0,78; 1,20)
10A	4 157	2 570	1,62 (1,31; 2,00)	2 520	2 437	1,03 (0,84; 1,28)
11A	7 169	5 420	1,32 (1,04; 1,68)	6 417	5 249	1,22 (0,96; 1,56)
12F	5 875	3 075	1,91 (1,51; 2,41)	3 445	3 105	1,11 (0,88; 1,39)
15B	4 601	3 019	1,52 (1,13; 2,05)	3 356	2 874	1,17 (0,88; 1,56)
22F	7 568	4 482	1,69 (1,30; 2,20)	3 808	4 228	0,90 (0,69; 1,17)
33F	7 977	5 693	1,40 (1,10; 1,79)	5 571	5 445	1,02 (0,81; 1,30)

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança TMG = título médio geométrico; LIQ = limite inferior de quantificação;

N = número de participantes; OPA = atividade opsonofagocítica; PPSV23 = vacina pneumocócica polissacárida (23-valente).

a. O estudo 1007 foi realizado nos EUA e na Suécia.

b. Era alcançada não inferioridade para um serotipo se o limite inferior das duas extremidades do IC de 95% para o rácio de TMG (rácio do grupo etário mais jovem/grupo dos 60 aos 64 anos de idade) fosse superior a 0,5 (o dobro do critério para não inferioridade).

c. Os resultados do ensaio abaixo do LIQ foram definidos para $0,5 \times \text{LIQ}$ na análise.

d. População de imunogenicidade elegível.

e. Os TMG, os rácios de TMG e os IC (de duas extremidades) associados baseavam-se numa análise de títulos OPA com transformação log utilizando um modelo de regressão com o grupo etário, sexo, tabagismo e títulos OPA com transformação log no início do estudo. As comparações entre participantes dos 18 aos 49 anos de idade e participantes dos 60 aos 64 anos de idade e entre participantes dos 50 aos 59 anos de idade e participantes dos 60 aos 64 anos basearam-se em modelos de regressão separados.

Imunogenicidade de Prevenar 20 em adultos vacinados anteriormente com uma vacina pneumocócica

Um ensaio clínico de Fase 3 aleatorizado e aberto (estudo 1006) descreveu as respostas imunitárias a Prevenar 20 em participantes com idade igual ou superior a 65 anos vacinados previamente com PPSV23, com Prevenar 13 ou com Prevenar 13 seguida de PPSV23. Os participantes vacinados previamente com Prevenar 13 (apenas Prevenar 13 ou seguida de PPSV23) foram incluídos nos EUA, enquanto que os participantes apenas vacinados previamente com PPSV23 também foram incluídos na Suécia (35,5% nessa categoria).

Prevenar 20 induziu respostas imunitárias para todos os 20 serotipos da vacina nos participantes com idade igual ou superior a 65 anos com vacinação pneumocócica prévia (Tabela 7). As respostas imunitárias foram inferiores nos participantes dos dois grupos que tinham recebido vacinação prévia com PPSV23.

Tabela 7. TMG OPA previamente e 1 mês após Prevenar 20 em participantes com idade igual ou superior a 65 anos e com vacinação pneumocócica prévia (estudo 1006)^{a,b,c,d}

	Apenas com PPSV23 prévio		Apenas Prevenar 13 prévio		Prevenar 13 e PPSV23 prévios	
	Antes da vacinação (N = 208 – 247)	Após a vacinação (N = 216 – 246)	Antes da vacinação (N = 210- 243)	Após a vacinação (N = 201 – 243)	Antes da vacinação (N = 106 – 121)	Após a vacinação (N = 102- 121)
	TMG (IC 95%) ^e	TMG (IC 95%) ^e	TMG (IC 95%) ^e	TMG (IC 95%) ^e	TMG (IC 95%) ^e	TMG (IC 95%) ^e
Serotipo						
1	24 (20; 28)	51 (42; 62)	34 (28; 41)	115 (96; 138)	42 (32; 56)	82 (61; 110)
3	13 (11; 15)	31 (27; 36)	15 (13; 18)	54 (47; 63)	20 (17; 25)	39 (32; 48)
4	29 (23; 35)	150 (118; 190)	67 (53; 84)	335 (274; 410)	73 (53; 101)	194 (143; 262)
5	27 (24; 31)	63 (53; 75)	38 (32; 44)	87 (73; 104)	47 (37; 59)	83 (65; 108)
6A	57 (46; 70)	749 (577; 972)	125 (99; 158)	1 081 (880; 1 327)	161 (116; 224)	1 085 (797; 1 478)
6B	107 (86; 133)	727 (574; 922)	174 (138; 219)	1 159 (951; 1 414)	259 (191; 352)	1 033 (755; 1 415)
7F	156 (132; 184)	378 (316; 452)	210 (175; 251)	555 (467; 661)	206 (164; 258)	346 (277; 432)
9V	203 (171; 241)	550 (454; 667)	339 (282; 408)	1085 (893; 1 318)	352 (270; 459)	723 (558; 938)
14	212 (166; 270)	391 (315; 486)	282 (224; 356)	665 (554; 798)	336 (238; 473)	581 (434; 777)
18C	173 (137; 218)	552 (445; 684)	219 (177; 272)	846 (693; 1 033)	278 (209; 369)	621 (470; 821)
19A	82 (66; 100)	239 (197; 288)	124 (100; 153)	365 (303; 440)	182 (141; 235)	341 (264; 439)
19F	61 (52; 71)	159 (131; 192)	89 (74; 107)	242 (199; 294)	120 (94; 154)	218 (168; 282)
23F	23 (18; 28)	152 (115; 199)	48 (37; 62)	450 (358; 566)	66 (46; 94)	293 (204; 420)
Serotipos adicionais						
8	55 (45; 67)	212 (172; 261)	28 (24; 33)	603 (483; 753)	139 (99; 195)	294 (220; 392)
10A	212 (166; 269)	1 012 (807; 1 270)	141 (113; 177)	2 005 (1 586; 2 536)	400 (281; 568)	1 580 (1 176; 2 124)
11A	510 (396; 656)	1 473 (1 192; 1 820)	269 (211; 343)	1 908 (1 541; 2 362)	550 (386; 785)	1 567 (1 141; 2 151)
12F	147 (112; 193)	1 054 (822; 1 353)	53 (43; 65)	1 763 (1 372; 2 267)	368 (236; 573)	1 401 (1 002; 1 960)
15B	140 (104; 189)	647 (491; 853)	74 (56; 98)	1 480 (1 093; 2 003)	190 (124; 291)	1 067 (721; 1 578)
22F	167 (122; 230)	1 773 (1 355; 2 320)	60 (45; 82)	4 157 (3 244; 5 326)	286 (180; 456)	2 718 (1 978; 3 733)
33F	1 129 (936; 1 362)	2 026 (1 684; 2 437)	606 (507; 723)	3 175 (2 579; 3 908)	1 353 (1 037; 1 765)	2 183 (1 639; 2 908)

Tabela 7. TMG OPA previamente e 1 mês após Prevenar 20 em participantes com idade igual ou superior a 65 anos e com vacinação pneumocócica prévia (estudo 1006)^{a,b,c,d}

	Apenas com PPSV23 prévio		Apenas Prevenar 13 prévio		Prevenar 13 e PPSV23 prévios	
	Antes da vacinação (N = 208 – 247)	Após a vacinação (N = 216 – 246)	Antes da vacinação (N = 210- 243)	Após a vacinação (N = 201 – 243)	Antes da vacinação (N = 106 – 121)	Após a vacinação (N = 102- 121)
	TMG (IC 95%) ^e	TMG (IC 95%) ^e	TMG (IC 95%) ^e	TMG (IC 95%) ^e	TMG (IC 95%) ^e	TMG (IC 95%) ^e

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança TMG = título médio geométrico; LIQ = limite inferior de quantificação; N = número de participantes; OPA = atividade opsonofagocítica; PPSV23 = vacina pneumocócica polissacárida (23-valente).

- O estudo 1006 foi realizado nos EUA e na Suécia.
- Os resultados do ensaio abaixo do LIQ foram definidos para $0,5 \times \text{LIQ}$ na análise.
- População de imunogenicidade elegível.
- Administração em regime aberto de Prevenar 20.
- IC baseado numa distribuição *t* de Student.

Respostas imunitárias em populações especiais

Os indivíduos com as condições descritas a seguir apresentam um risco acrescido de doença pneumocócica.

Não foram realizados estudos com Prevenar 20 em participantes com drepanocitose, infetados pelo VIH ou com TCEH.

Está disponível experiência de estudos clínicos com Prevenar 13 (uma vacina pneumocócica conjugada constituída por 13 polissacáridos conjugados que também fazem parte de Prevenar 20) em crianças e adultos em risco acrescido de infeção pneumocócica, incluindo crianças e adultos imunocomprometidos com infeção pelo VIH ou TCEH e crianças com drepanocitose.

Os participantes que eram saudáveis ou não imunocomprometidos com condições médicas crónicas estáveis, tiveram uma resposta imunitária inferior com Prevenar 20 comparativamente a Prevenar 13, em todos os grupos etários avaliados, apesar de cumprirem as margens predefinidas de não inferioridade. Desconhece-se a relevância clínica desta observação.

Drepanocitose

Foi realizado um estudo aberto de braço único, com 2 doses de Prevenar 13 administradas com 6 meses de intervalo em 158 crianças e adolescentes com idade entre os 6 e < 18 anos com drepanocitose, que tinham sido vacinados anteriormente com uma ou mais doses de uma vacina pneumocócica polissacárida 23-valente, pelo menos, 6 meses antes da inclusão. Após a primeira vacinação, Prevenar 13 induziu níveis de anticorpos medidos pelas CMG de IgG e pelos TMG de OPA que eram significativamente superiores, do ponto de vista estatístico, comparado com níveis anteriores à vacinação. Após a segunda dose, as respostas imunitárias eram comparáveis às obtidas após a primeira dose. Um ano após a segunda dose, os níveis de anticorpos medidos pelas CMG de IgG e pelos TMG de OPA eram superiores aos níveis após a primeira dose de Prevenar 13, exceto para as CMG de IgG para os serotipos 3 e 5 que eram numericamente semelhantes.

Infeção pelo VIH

Crianças e adultos não vacinados previamente com uma vacina pneumocócica

No estudo 6115A1-3002 (B1851021), 151 participantes com idades entre os 6 a < 18 anos e 152 participantes com ≥ 18 anos de idade infetados pelo VIH [CD4 ≥ 200 células/ μl , carga viral < 50 000 cópias/ml e sem doenças ativas relacionadas com a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA)] não vacinados previamente com uma vacina pneumocócica, foram incluídos para receber 3 doses de Prevenar 13. Segundo as recomendações gerais, foi administrada posteriormente uma dose

única de PPSV23. As vacinas foram administradas com intervalos de 1 mês entre si. As respostas imunitárias foram avaliadas em 128 a 133 participantes elegíveis com idades entre 6 a < 18 anos e em 131 a 137 participantes elegíveis ≥ 18 anos de idade, aproximadamente 1 mês após cada dose da vacina. Após a primeira dose, Prevenar 13 induziu níveis de anticorpos, medidos pelas CMG de IgG e pelos TMG OPA, que eram significativamente superiores do ponto de vista estatístico, em comparação com os níveis anteriores à vacinação. Após a segunda e a terceira dose de Prevenar 13, as respostas imunitárias foram semelhantes ou superiores às obtidas após a primeira dose.

Adultos vacinados previamente com PPSV23

No estudo 6115A1-3017 (B1851028), as respostas imunitárias foram avaliadas em 329 participantes infetados pelo VIH com ≥ 18 anos de idade (contagem de células T CD4+ ≥ 200 células/ μ l e carga viral < 50 000 cópias/ml), vacinados previamente com PPSV23, administrada, pelo menos, 6 meses antes da inclusão. Os participantes receberam 3 doses de Prevenar 13: na inclusão, 6 meses e 12 meses após a primeira dose de Prevenar 13. Após a primeira inoculação, Prevenar 13 induziu níveis de anticorpos, medidos pelas CMG de IgG e pelos TMG OPA, que eram significativamente superiores do ponto de vista estatístico, em comparação aos níveis anteriores à vacinação. Após a segunda e a terceira dose de Prevenar 13, as respostas imunitárias foram comparáveis ou superiores às obtidas após a primeira dose. Os participantes que tinham recebido previamente 2 ou mais doses de PPSV23 demonstraram uma resposta imunitária semelhante comparativamente aos participantes que receberam previamente uma única dose.

Transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCEH)

No estudo 6115A1-3003 (B1851022), 61 participantes com idades entre os 2 e < 18 anos e 190 participantes com ≥ 18 anos de idade com um TCEH alogénico, foram incluídos para receber 3 doses de Prevenar 13 com um intervalo de, pelo menos, 1 mês entre as doses. A primeira dose foi administrada entre o 3.º e o 6.º mês após o TCEH. Uma quarta dose (reforço) de Prevenar 13 foi administrada 6 meses após a terceira dose. Segundo as recomendações gerais, foi administrada uma dose única de PPSV23 1 mês após a quarta dose de Prevenar 13. As respostas imunitárias, medidas pelas CMG de IgG, foram avaliadas em 41 a 52 participantes elegíveis com idades entre os 2 a < 18 anos e em 127 a 159 participantes elegíveis com ≥ 18 anos de idade, aproximadamente 1 mês após a vacinação. Prevenar 13 induziu um aumento dos níveis de anticorpos após cada dose. As respostas imunitárias após a quarta dose de Prevenar 13 estavam significativamente aumentadas para todos os serotipos, em comparação com as que tinham sido obtidas após a terceira dose, com a exceção do serotipo 3 no grupo de 2 a < 18 anos de idade. Globalmente, os participantes com idades entre os 2 a < 18 anos tiveram, em termos gerais, respostas imunitárias específicas para os serotipos superiores comparado com as obtidas no grupo de ≥ 18 anos de idade.

Este estudo demonstrou que 4 doses de Prevenar 13 induziram concentrações séricas de IgG semelhantes às induzidas por uma dose única em participantes saudáveis do mesmo grupo etário.

Doença invasiva pneumocócica (DIP)

A efetividade vacinal de Prevenar 13 contra DIP causada por serotipos da vacina foi avaliada no estudo SpIDnet, um projeto de vigilância avançada da DIP multinacional, realizado na Europa. Com base em dados que incluem um período de 6 anos (2012-2018) de 10 centros em 7 países europeus que utilizaram Prevenar 13, a efetividade contra DIP causada pelos serotipos da vacina entre crianças com idade inferior a 5 anos foi de 84,2% (IC de 95%, 79,0-88,1) e de 88,7% (IC de 95%, 81,7-92,7) em crianças que receberam ≥ 1 dose de Prevenar 13 e um esquema vacinal completo, respetivamente.

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 toxicidade de dose repetida, 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 o adjuvante, ver secção 2.

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, esta vacina não pode ser misturada com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C). As seringas pré-cheias devem ser conservadas na horizontal no frigorífico, para minimizar o tempo de ressuspensão.

Não congelar. Eliminar se a vacina tiver sido congelada.

Do ponto de vista microbiológico, assim que for retirada do frigorífico, a vacina deve ser utilizada imediatamente.

Dados sobre a estabilidade indicam que a vacina é estável durante 96 horas se for conservada a uma temperatura entre 8 °C e 25 °C ou 72 horas se for conservada a uma temperatura entre 0 °C e 2 °C. No fim destes períodos, Prevenar 20 deve ser utilizada ou eliminada. Estes dados destinam-se a orientar os profissionais de saúde, apenas no caso de um desvio de temperatura temporário.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

0,5 ml de suspensão injetável em seringa pré-cheia (vidro de tipo I) com uma cápsula (borracha sintética de mistura de isopreno/bromobutilo) e uma rolha no êmbolo (borracha clorobutílica).

Apresentações de 1, 10 e 50 seringas pré-cheias, com ou sem agulha.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

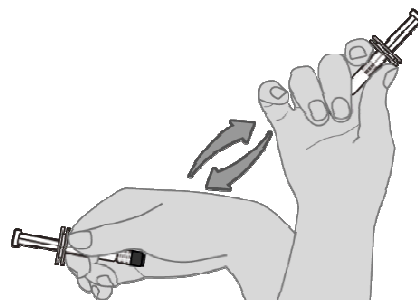
6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Durante a conservação, poderá ser observado um depósito branco e sobrenadante límpido na seringa pré-cheia que contém a suspensão. As seringas pré-cheias devem ser conservadas na horizontal, para minimizar o tempo de ressuspensão.

Preparação para a administração

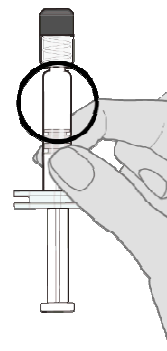
Passo 1 Ressuspensão da vacina

Segure na seringa pré-cheia na horizontal, entre o polegar e o indicador e agite vigorosamente até o conteúdo da seringa ser uma suspensão branca homogênea. Não utilize a vacina se não for possível a ressuspensão.



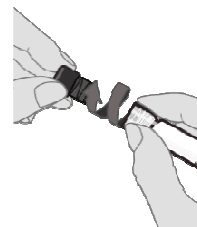
Passo 2 Inspeção visual

Inspeccione visualmente a vacina para partículas macroscópicas de matéria e descoloração, antes da administração. Não utilize se encontrar partículas macroscópicas de matéria ou descoloração. Se a vacina não for uma suspensão branca homogênea, repita os passos 1 e 2.



Passo 3 Retire a tampa da seringa

Retire a tampa da seringa do adaptador Luerlock, rodando lentamente a tampa no sentido contrário aos ponteiros do relógio enquanto segura no adaptador Luerlock.



Nota: deve ter-se cuidado para garantir que a haste do êmbolo saliente não é pressionada enquanto se retira a tampa da seringa.

Passo 4 Fixe uma agulha estéril

Fixe uma agulha apropriada para administração intramuscular à seringa pré-cheia, segurando no adaptador Luerlock e rodando a agulha no sentido dos ponteiros do relógio.

Qualquer medicamento não utilizado ou 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/1/21/1612/001
EU/1/21/1612/002
EU/1/21/1612/003
EU/1/21/1612/004
EU/1/21/1612/005
EU/1/21/1612/006

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

Data da primeira autorização: 14 de fevereiro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

04/2025

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