

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ 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

Vaxneuvance suspensão injetável em seringa pré-cheia
Vacina pneumocócica polissacárida conjugada (15-valente, adsorvida)

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contém:

Polissacárido do serotipo 1 do pneumococos ^{1,2}	2,0 microgramas
Polissacárido do serotipo 3 do pneumococos ^{1,2}	2,0 microgramas
Polissacárido do serotipo 4 do pneumococos ^{1,2}	2,0 microgramas
Polissacárido do serotipo 5 do pneumococos ^{1,2}	2,0 microgramas
Polissacárido do serotipo 6A do pneumococos ^{1,2}	2,0 microgramas
Polissacárido do serotipo 6B do pneumococos ^{1,2}	4,0 microgramas
Polissacárido do serotipo 7F do pneumococos ^{1,2}	2,0 microgramas
Polissacárido do serotipo 9V do pneumococos ^{1,2}	2,0 microgramas
Polissacárido do serotipo 14 do pneumococos ^{1,2}	2,0 microgramas
Polissacárido do serotipo 18C do pneumococos ^{1,2}	2,0 microgramas
Polissacárido do serotipo 19A do pneumococos ^{1,2}	2,0 microgramas
Polissacárido do serotipo 19F do pneumococos ^{1,2}	2,0 microgramas
Polissacárido do serotipo 22F do pneumococos ^{1,2}	2,0 microgramas
Polissacárido do serotipo 23F do pneumococos ^{1,2}	2,0 microgramas
Polissacárido do serotipo 33F do pneumococos ^{1,2}	2,0 microgramas

¹Conjugado com a proteína transportadora CRM₁₉₇. CRM₁₉₇ é uma variante não tóxica da toxina diftérica (originada a partir de *Corynebacterium diphtheriae* C7) expressa de forma recombinante em *Pseudomonas fluorescens*.

²Adsorvido no adjuvante fosfato de alumínio.

1 dose (0,5 ml) contém 125 microgramas de alumínio (Al³⁺) e aproximadamente 30 microgramas de proteína transportadora CRM₁₉₇.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injetável (injetável).
A vacina é uma suspensão opalescente.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Vaxneuvance é indicado para imunização ativa para a prevenção de doença invasiva, pneumonia e otite média aguda causada por *Streptococcus pneumoniae* em lactentes, crianças e adolescentes a partir das 6 semanas até menos de 18 anos de idade.

Vaxneuvance é indicado para imunização ativa para a prevenção de doença invasiva e pneumonia causada por *Streptococcus pneumoniae* em indivíduos de idade igual ou superior a 18 anos.

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

A utilização de Vaxneuvance deve ser estabelecida em conformidade com as recomendações oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Programa de vacinação de rotina em lactentes e crianças com idades entre as 6 semanas e menos de 2 anos	
<i>Série primária de duas doses seguidas de uma dose de reforço</i>	O regime de imunização recomendado consiste em 3 doses de Vaxneuvance, cada uma de 0,5 ml. A primeira dose é administrada a partir das 6 semanas de idade, com uma segunda dose administrada 8 semanas depois. A terceira dose (reforço) é recomendada entre os 11 e os 15 meses de idade.
<i>Série primária de três doses seguidas de uma dose de reforço</i>	Pode ser administrado um regime de imunização que consiste em 4 doses de Vaxneuvance, cada uma de 0,5 ml. A série primária consiste em 3 doses, sendo que a primeira dose é administrada a partir das 6 semanas de idade, com um intervalo de 4 a 8 semanas entre as restantes doses da série primária. A quarta dose (reforço) é recomendada entre os 11 e os 15 meses de idade e pelo menos 2 meses após a terceira dose.
<i>Lactentes pré-termo (< 37 semanas de gestação à nascença)</i>	O regime de imunização recomendado consiste numa série primária de três doses de Vaxneuvance seguida de uma quarta dose (reforço), cada uma de 0,5 ml, segundo a posologia de série primária de três doses seguidas de uma dose de reforço (ver secções 4.4 e 5.1).
<i>Vacinação prévia com outra vacina pneumocócica conjugada</i>	Lactentes e crianças que tenham iniciado a imunização com outra vacina pneumocócica conjugada podem mudar para Vaxneuvance em qualquer fase do esquema de vacinação (ver secção 5.1).
Programa de vacinação tardio para crianças dos 7 meses a menos de 18 anos de idade	
<i>Lactentes não vacinados dos 7 a menos de 12 meses de idade</i>	3 doses, cada uma de 0,5 ml, sendo as primeiras duas doses administradas com pelo menos 4 semanas de intervalo. É recomendada uma terceira dose (reforço) após os 12 meses de idade, separada da segunda dose por pelo menos 2 meses.
<i>Crianças não vacinadas dos 12 meses a menos de 2 anos de idade</i>	2 doses, cada uma de 0,5 ml, com um intervalo de 2 meses entre as doses.
<i>Crianças e adolescentes não vacinadas ou com esquema de vacinação incompleto dos 2 a menos de 18 anos de idade</i>	1 dose (0,5 ml). Se tiver sido administrada uma vacina pneumocócica conjugada anteriormente, devem decorrer pelo menos 2 meses antes de se administrar Vaxneuvance.
Programa de vacinação para indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos	
<i>Indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos</i>	1 dose (0,5 ml). A necessidade de revacinação com uma dose adicional de Vaxneuvance não foi estabelecida.

--	--

Populações especiais

Pode ser administrada uma ou mais doses de Vaxneuvance a indivíduos com uma ou mais doenças subjacentes que os predisponham a um risco aumentado de doença pneumocócica (tais como indivíduos com doença das células falciformes ou que vivem com a infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou recetores de transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCEH) ou indivíduos imunocompetentes com 18 a 49 anos de idade com fatores de risco para doença pneumocócica; ver secção 5.1).

Modo de administração

A vacina deve ser administrada por injeção intramuscular. O local de injeção preferencial é a região ântero-lateral da coxa nos lactentes ou o músculo deltoide na porção superior do braço nas crianças e adultos.

Não existem dados disponíveis sobre administração por via intradérmica.

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

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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.

Precauções relacionadas com a via de administração

Vaxneuvance não pode ser administrado por via intravascular.

Anafilaxia

Tal como com todas as vacinas injetáveis, o tratamento e a supervisão médica apropriados devem estar sempre prontamente disponíveis no caso de ocorrer um acontecimento anafilático raro após a administração da vacina.

Doença concomitante

A vacinação deve ser adiada em indivíduos com doença febril aguda grave ou infeção aguda. A presença de uma infeção menor e/ou febre baixa não deve atrasar a vacinação.

Perturbações de coagulação e trombocitopenia

Tal como com outras injeções intramusculares, a vacina deve ser administrada com precaução a indivíduos a receber terapêutica anticoagulante, ou aos que têm trombocitopenia ou qualquer perturbação de coagulação como hemofilia. Nestes indivíduos podem ocorrer hemorragias ou hematomas após uma administração intramuscular. Vaxneuvance pode ser administrado por via subcutânea se o potencial benefício superar claramente os riscos (ver secção 5.1).

Apneia em lactentes pré-termo

Deve ser considerado o potencial risco de apneia e a necessidade de monitorização respiratória durante 48-72 horas ao administrar a série de imunização primária a lactentes muito prematuros (nascidos ≤ 28 semanas de gestação) e particularmente àqueles com antecedentes de imaturidade respiratória. Como o benefício da vacinação é elevado neste grupo de lactentes, a vacinação geralmente não deve ser omitida ou adiada.

Indivíduos imunocomprometidos

Os indivíduos imunocomprometidos, quer seja devido à utilização de terapêutica imunossupressora, um defeito genético, infeção por VIH, ou outras causas, podem ter resposta de anticorpos reduzida à imunização ativa.

Os dados de segurança e imunogenicidade de Vaxneuvance estão disponíveis para indivíduos com doença das células falciformes ou que vivem com infeção por VIH ou com um transplante de células estaminais hematopoiéticas (ver secção 5.1). Os dados de segurança e imunogenicidade de Vaxneuvance não estão disponíveis para indivíduos de outros grupos imunocomprometidos específicos e a vacinação deve ser considerada individualmente.

Proteção

Tal como com qualquer vacina, a vacinação com Vaxneuvance pode não conferir proteção a todos os indivíduos vacinados. Vaxneuvance só protegerá contra os serotipos de *Streptococcus pneumoniae* incluídos na vacina (ver secções 2 e 5.1).

Sódio

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 injeção diferentes.

Terapêuticas imunossupressoras podem reduzir a resposta imunitária a vacinas.

Lactentes e crianças com idades entre as 6 semanas e menos de 2 anos

Vaxneuvance pode ser administrado concomitantemente com qualquer um dos seguintes antigénios vacinais, quer como vacinas monovalentes quer combinadas: difteria, tétano, tosse convulsa, poliomielite (serotipos 1, 2 e 3), hepatite A, hepatite B, *Haemophilus influenzae* do tipo b, sarampo, papeira, rubéola, varicela e vacina contra o rotavírus.

Crianças e adolescentes de 2 a menos de 18 anos de idade

Não existem dados sobre a administração concomitante de Vaxneuvance com outras vacinas.

Dados de um estudo clínico pós comercialização para avaliar o impacto do uso profilático de antipiréticos (ibuprofeno e paracetamol) na resposta imunitária a outras vacinas pneumocócicas sugere que a administração de antipiréticos concomitantemente ou no mesmo dia da vacinação pode reduzir a resposta imunitária após as séries primárias. As respostas às doses de reforço administradas aos 12 meses não foram afetadas. O significado clínico desta observação é desconhecido.

Adultos

Vaxneuvance pode ser administrado concomitantemente com a vacina quadrivalente contra a gripe sazonal (virião dividido, inativado). Não estão disponíveis dados acerca da administração concomitante de Vaxneuvance com outras vacinas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A experiência sobre a utilização de Vaxneuvance em mulheres grávidas é limitada.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

A administração de Vaxneuvance na gravidez só deve ser considerada quando os benefícios potenciais superam quaisquer riscos potenciais para a mãe e o feto.

Amamentação

Desconhece-se se Vaxneuvance é excretado no leite humano.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados no ser humano sobre o efeito de Vaxneuvance na fertilidade. Os estudos em animais em ratos fêmea não indicam efeitos nefastos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Vaxneuvance 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

Resumo do perfil de segurança

População pediátrica

Lactentes e crianças com idades entre as 6 semanas e menos de 2 anos

A segurança de Vaxneuvance em lactentes saudáveis, incluindo lactentes pré-termo (a partir das 6 semanas de idade na primeira vacinação) e crianças (dos 11 aos 15 meses de idade) foi avaliada, como um regime de 3 doses ou 4 doses em 5 estudos clínicos com um total de 7229 participantes.

Todos os 5 estudos avaliaram a segurança de Vaxneuvance quando administrado concomitantemente com outras vacinas pediátricas de rotina. Nestes estudos, 4286 participantes receberam um regime completo de Vaxneuvance, 2405 participantes receberam um regime completo de vacina pneumocócica conjugada (VPC) 13-valente e 538 participantes receberam Vaxneuvance, quando utilizado para completar um regime iniciado com VPC 13-valente (regime posológico misto).

As reações adversas mais frequentes foram pirexia ≥ 38 °C (75,2%), irritabilidade (74,5%), sonolência (55,0%), dor no local de injeção (44,4%), eritema no local de injeção (41,7%), apetite diminuído (38,2%), induração no local de injeção (28,3%) e tumefação no local de injeção (28,2%) com base nos resultados de 3589 participantes (Tabela 1), excluindo os participantes que receberam um regime posológico misto. A maioria das reações adversas solicitadas foram ligeiras a moderadas (com base na intensidade ou tamanho) e de curta duração (≤ 3 dias). As reações adversas graves (definidas como sendo extremamente dolorosas ou incapacitantes para realizar atividades habituais ou dimensão da reação no local da injeção $> 7,6$ cm) ocorreram em $\leq 3,5\%$ dos lactentes e crianças após qualquer dose, com exceção da irritabilidade que ocorreu em 11,4% dos participantes.

Crianças e adolescentes de 2 a menos de 18 anos de idade

A segurança de Vaxneuvance em crianças e adolescentes saudáveis foi avaliada num estudo que incluiu 352 participantes dos 2 a menos de 18 anos de idade, dos quais 177 receberam uma dose única de Vaxneuvance. Nesta coorte etária, 42,9% de todos os participantes tinham histórico de vacinação prévia com uma vacina pneumocócica conjugada de mais baixa valência.

As reações adversas mais frequentes foram dor no local de injeção (54,8%), mialgia (23,7%), tumefação no local de injeção (20,9%), eritema no local de injeção (19,2%), fadiga (15,8%), dor de cabeça (11,9%), induração no local de injeção (6,8%) e pirexia ≥ 38 °C (5,6%) (Tabela 1). A maioria das reações adversas solicitadas foram ligeiras a moderadas (com base na intensidade ou dimensão) e de curta duração (≤ 3 dias); as reações graves (definidas como sendo extremamente dolorosas ou incapacitantes para realizar atividades habituais ou dimensão da reação no local da injeção $> 7,6$ cm) ocorreram em $\leq 4,5\%$ das crianças e adolescentes.

Adultos com idade igual ou superior a 18 anos

A segurança de Vaxneuvance em adultos saudáveis e imunocompetentes foi avaliada em 6 estudos clínicos em 7136 adultos com ≥ 18 anos de idade. Um estudo clínico adicional avaliou 302 adultos com ≥ 18 anos de idade que vivem com VIH. Vaxneuvance foi administrado a 5630 adultos; 1241 tinham entre 18 e 49 anos de idade, 1911 tinham entre 50 e 64 anos de idade e 2478 tinham idade igual ou superior a 65 anos. Dos adultos que receberam Vaxneuvance, 1134 eram adultos imunocompetentes entre 18 e 49 anos de idade que não tinham (n=285), tinham 1 (n=620) ou ≥ 2 (n=229) fatores de risco para doença pneumocócica e 152 eram adultos com ≥ 18 anos de idade a viver com VIH. Adicionalmente, 5253 adultos não utilizaram previamente a vacina pneumocócica e 377 adultos foram previamente vacinados com a vacina pneumocócica polissacárida 23-valente (VPP23) pelo menos 1 ano antes da inclusão no estudo.

Foram solicitadas as reações adversas notificadas mais frequentemente após a vacinação com Vaxneuvance. Na análise agrupada dos 7 estudos, as reações adversas mais frequentes foram dor no local da injeção (64,6%), fadiga (23,4%), mialgia (20,7%), cefaleia (17,3%), tumefação no local de injeção (16,1%), eritema no local de injeção (11,3%) e artralgia (7,9%) (Tabela 1). A maioria das reações adversas solicitadas foram ligeiras (com base na intensidade ou dimensão) e de curta duração (≤ 3 dias); as reações graves (definidas como um acontecimento que impede a atividade diária normal ou dimensão da reação no local da injeção > 10 cm) ocorreram em $\leq 1,5\%$ dos adultos em todo o programa clínico.

Os adultos mais velhos notificaram menos reações adversas que os adultos mais jovens.

Lista tabelada de reações adversas

Nos estudos clínicos em adultos, as reações adversas locais e sistémicas foram solicitadas diariamente após a vacinação durante 5 e 14 dias, respetivamente e em lactentes, crianças e adolescentes até 14 dias após vacinação. Em todas as populações, as reações adversas não solicitadas foram notificadas durante 14 dias após a vacinação.

As reações adversas notificadas 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 ($\geq 1/100, < 1/10$)
- Pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$)
- Raros ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$)
- Muito raros ($< 1/10\ 000$)
- Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1: Lista tabelada de reações adversas

Classe de sistemas de órgãos	Reações Adversas	Frequência		
		Lactentes/Crianças/Adolescentes		Adultos
		6 semanas a < 2 anos	2 a < 18 anos [§]	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Apetite diminuído	Muito frequentes	Frequentes	-
Perturbações do foro psiquiátrico	Irritabilidade	Muito frequentes	Frequentes	-
Doenças do sistema imunitário	Reação de hipersensibilidade incluindo edema da língua, afrontamento e aperto da garganta	-	-	Raros
Doenças do sistema nervoso	Sonolência	Muito frequentes	Frequentes	-
	Cefaleias	-	Muito frequentes	Muito frequentes
	Tonturas	-	-	Pouco frequentes [†]
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Urticária	Frequentes	Frequentes	Raros
	Erupção cutânea	Frequentes	Desconhecido [‡]	Pouco frequentes
Doenças gastrointestinais	Náuseas	-	Frequentes	Pouco frequentes [†]
	Vômitos	Frequentes	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Mialgia	-	Muito frequentes	Muito frequentes
	Artralgia	-	-	Frequentes*
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia ⁺	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes [†]
	≥ 39 °C	Muito frequentes	-	-
	≥ 40 °C	Frequentes	-	-
	Dor no local de injeção	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
	Eritema no local de injeção	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
	Tumefação no local de injeção	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
	Induração no local de injeção	Muito frequentes	Frequentes	-
	Urticária no local de injeção	Pouco frequentes	-	-
	Fadiga	-	Muito frequentes	Muito frequentes
	Prurido no local de injeção	-	-	Frequentes
	Calor no local de injeção	-	-	Pouco frequentes
	Equimose/hematoma no local de injeção	Frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
	Arrepios	-	-	Pouco frequentes [†]

[§]Foram solicitados diferentes acontecimentos adversos sistémicos para os participantes de 2 a < 3 anos de idade, do que para os participantes de ≥ 3 a menos de 18 anos de idade. Para os participantes de < 3 anos de idade (Vaxneuvance N=32, VPC 13-valente N=28), foram solicitados apetite diminuído, irritabilidade, sonolência e urticária desde o Dia 1 até ao Dia 14 após a vacinação. Para os participantes de ≥ 3 a menos de 18 anos de idade, foram solicitadas fadiga, cefaleia, mialgia e urticária desde o Dia 1 até ao Dia 14 após a vacinação.

[†]frequentes em adultos dos 18 aos 49 anos de idade

[‡] Nos ensaios clínicos, não foram observados acontecimentos após Vaxneuvance em crianças e adolescentes saudáveis e foram observados dois acontecimentos em populações especiais (doença das células falciformes ou que vivem com VIH)

*muito frequentes em adultos dos 18 aos 49 anos de idade

[‡]definido como temperatura ≥ 38 °C

Informação adicional para outros regimes posológicos, esquemas de vacinação e populações especiais

Regime posológico misto com diferentes vacinas pneumocócicas conjugadas

Os perfis de segurança dos regimes mistos com 4 doses de Vaxneuvance e VPC 13-valente em lactentes e crianças saudáveis foram geralmente comparáveis aos regimes completos de 4 doses de Vaxneuvance ou VPC 13-valente (ver secção 5.1).

Esquema de vacinação tardio

A segurança foi também avaliada com o esquema de vacinação tardio em 126 lactentes e crianças saudáveis dos 7 meses a menos de 2 anos de idade, que receberam 2 ou 3 doses de Vaxneuvance com base na idade em que foram incluídos no estudo. O perfil de segurança do esquema de vacinação tardio foi geralmente consistente com o perfil de segurança do esquema de vacinação de rotina iniciado a partir das 6 semanas de idade (ver secção 5.1).

Crianças e adolescentes com doença das células falciformes ou que vivem com VIH

A segurança foi também avaliada em 69 crianças e adolescentes dos 5 a menos de 18 anos de idade com doença das células falciformes e 203 crianças e adolescentes dos 6 a menos de 18 anos de idade que vivem com VIH, que receberam uma dose única de Vaxneuvance. O perfil de segurança de Vaxneuvance em crianças com estas condições foi geralmente consistente com o perfil de segurança de crianças saudáveis (ver secção 5.1).

Crianças e adultos que receberam Transplante de Células Estaminais Hematopoiéticas

A segurança foi também avaliada em 131 adultos e 8 crianças ≥ 3 anos de idade que receberam um transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas (TCEH alogénico) 3 a 6 meses antes da inclusão no estudo, tendo todos recebido entre 1 e 4 doses de Vaxneuvance. O perfil de segurança de Vaxneuvance em recetores de TCEH alogénico foi geralmente consistente com o perfil de segurança na população saudável.

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

Não estão disponíveis dados acerca da sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

Vaxneuvance contém 15 polissacáridos capsulares pneumocócicos purificados de *Streptococcus pneumoniae* (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F, com os serotipos adicionais 22F e 33F), cada um conjugado com uma proteína transportadora (CRM₁₉₇). Vaxneuvance gera uma resposta imunitária dependente de células T para induzir a formação de anticorpos que aumentam a opsonização, fagocitose e eliminação de pneumococos para proteger contra a doença pneumocócica.

As respostas imunitárias após exposição natural a *Streptococcus pneumoniae* ou após vacinação pneumocócica podem ser determinadas medindo as respostas da atividade opsonofagocítica (OPA) e da imunoglobulina G (IgG). A OPA representa anticorpos funcionais e é considerada uma importante medida alternativa imunológica de proteção contra a doença pneumocócica em adultos. Em crianças, foi utilizado um nível de anticorpos IgG específico de serotipo correspondente a $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, utilizando o ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) da OMS como valor limite para a avaliação clínica das vacinas pneumocócicas conjugadas.

Imunogenicidade clínica em lactentes, crianças e adolescentes saudáveis

A imunogenicidade foi avaliada pelas taxas de resposta de IgG específicas de serotipo (a proporção de participantes que atingiram o limiar de IgG específicas de serotipo $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$) e as concentrações médias geométricas (CMGs) de IgG 30 dias após a série primária e/ou após a dose de reforço. Num subconjunto de participantes, os títulos médios geométricos (TMGs) da OPA foram também medidos 30 dias após a série primária e/ou após a dose de reforço.

Lactentes e crianças que recebem um esquema de vacinação de rotina

Regime de 3 doses (série primária de 2 doses + 1 dose de reforço)

No estudo em dupla ocultação, controlado por comparador ativo (Protocolo 025), 1.184 participantes foram aleatorizados para receber Vaxneuvance ou VPC 13-valente num regime de 3 doses. As primeiras duas doses foram administradas a lactentes aos 2 e 4 meses de idade (série primária) e a terceira dose foi administrada a crianças de 11 a 15 meses de idade (dose de reforço). Os participantes também receberam concomitantemente outras vacinas pediátricas, incluindo vacina (viva) contra Rotavírus com a série primária infantil e vacina (adsorvida) contra Difteria, Tétano, Tosse convulsa (componente acelular), Hepatite B (rDNA), Poliomielite (inativado), *Haemophilus influenzae* tipo b conjugado, com todas as 3 doses no regime completo.

Vaxneuvance gera respostas imunitárias, tal como avaliado pelas taxas de resposta IgG, pelas CMGs de IgG e pelos TMGs da OPA, para todos os 15 serotipos contidos na vacina. As taxas de resposta de IgG específicas de serotipo e as CMGs foram geralmente comparáveis para os 13 serotipos partilhados e mais elevados para os 2 serotipos adicionais (22F e 33F), aos 30 dias após as duas doses da série primária nos que receberam Vaxneuvance, em comparação com os que receberam VPC 13-valente (Tabela 2). Aos 30 dias após receberem a dose de reforço, Vaxneuvance é não-inferior à VPC 13-valente para os 13 serotipos partilhados e superior para os 2 serotipos adicionais, conforme avaliado pela taxa de resposta de IgG e CMGs de IgG (Tabela 3).

Tabela 2: Taxas de resposta IgG e CMGs de IgG específicas de serotipo, 30 dias após a série primária de 2 doses (regime de 3 doses, Protocolo 025)

Serotipo Pneumocócico	Taxas de resposta IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$			CMGs de IgG		
	Vaxneuvance (n=497)	VPC 13-valente (n=468-469)	Diferença de pontos percentuais* (Vaxneuvance - VPC 13-valente) (IC 95%)*	Vaxneuvance (n=497)	VPC 13-valente (n=468- 469)	Rácio CMG** (Vaxneuvance/ VPC 13-valente) (IC 95%)**
	Percentagem da Resposta Observada	Percentagem da Resposta Observada		CMG	CMG	
13 Serotipos Partilhados [†]						
1	95,6	97,4	-1,9 (-4,3; 0,5)	1,30	1,60	0,81 (0,74; 0,89)
3	93,2	66,1	27,1 (22,3; 31,9)	0,87	0,45	1,91 (1,75; 2,08)
4	93,8	96,8	-3,0 (-5,9; -0,4)	1,40	1,25	1,12 (1,01; 1,24)
5	84,1	88,1	-4,0 (-8,3; 0,4)	0,88	1,03	0,86 (0,76; 0,97)
6A	72,6	92,3	-19,7 (-24,3; -15,1)	0,64	1,39	0,46 (0,40; 0,53)
6B	57,7	50,2	7,5 (1,2; 13,8)	0,43	0,33	1,31 (1,11; 1,56)
7F	97,8	98,9	-1,1 (-3,0; 0,5)	2,03	2,42	0,84 (0,76; 0,92)
9V	88,3	95,3	-7,0 (-10,5; -3,6)	1,23	1,39	0,88 (0,78; 0,99)
14	96,8	97,2	-0,4 (-2,7; 1,8)	3,81	4,88	0,78 (0,68; 0,90)
18C	92,2	92,5	-0,4 (-3,8; 3,0)	1,16	1,30	0,89 (0,80; 0,99)
19A	96,2	97,2	-1,1 (-3,4; 1,3)	1,68	2,09	0,81 (0,72; 0,90)
19F	98,8	99,4	-0,6 (-2,0; 0,8)	2,63	3,35	0,79 (0,71; 0,87)
23F	77,9	70,1	7,8 (2,3; 13,3)	0,75	0,58	1,30 (1,14; 1,50)
2 Serotipos Adicionais de Vaxneuvance [‡]						
22F	95,6	5,3	90,2 (87,1; 92,6)	2,74	0,05	57,67 (50,95; 65,28)
33F	48,1	3,0	45,1 (40,4; 49,7)	0,30	0,05	6,11 (5,32; 7,02)

* A diferença estimada e o IC para a diferença de pontos percentuais são baseados no método Miettinen & Nurminen.

** Rácio CMG e IC são calculados utilizando a distribuição t com a variância estimada de um modelo linear específico do serotipo utilizando as concentrações naturais de anticorpos transformados em log como resposta e um único termo para o grupo de vacinação.

† Uma conclusão de não-inferioridade para os 13 serotipos partilhados é baseada no limite inferior do IC 95%, sendo > -10 pontos percentuais para a diferença nas taxas de resposta IgG (Vaxneuvance – VPC 13-valente) ou $> 0,5$ para o rácio de CMG de IgG (Vaxneuvance/VPC 13-valente).

‡ Uma conclusão de superioridade para os 2 serotipos adicionais é baseada no limite inferior do IC 95%, sendo > 10 pontos percentuais para a diferença nas taxas de resposta IgG (Vaxneuvance – VPC 13-valente) ou $> 2,0$ para o rácio de CMG de IgG (Vaxneuvance/VPC 13-valente).

n=Número de participantes aleatorizados, vacinados e a contribuir para a análise.

IC=intervalo de confiança; CMG= concentração média geométrica ($\mu\text{g/ml}$); IgG=imunoglobulina G.

Tabela 3: Taxas de resposta IgG e CMGs de IgG específicas de serotipo, aos 30 dias após a dose de reforço (regime de 3 doses, Protocolo 025)

Serotipo Pneumocócico	Taxas de resposta IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$			CMGs de IgG		
	Vaxneuvance (n=510-511)	VPC 13-valente (n=504-510)	Diferença de pontos percentuais* (Vaxneuvance - VPC 13-valente) (IC 95%)*	Vaxneuvance (n=510-511)	VPC 13-valente (n=504-510)	Rácio CMG** (Vaxneuvance/ VPC 13-valente) (IC 95%)**
	Percentagem da Resposta Observada	Percentagem da Resposta Observada		CMG	CMG	
13 Serotipos Partilhados [†]						
1	96,5	99,4	-2,9 (-5,0; -1,3)	1,28	2,05	0,62 (0,57; 0,68)
3	91,8	83,7	8,1 (4,1; 12,1)	0,84	0,66	1,29 (1,18; 1,41)
4	95,7	97,8	-2,1 (-4,5; 0,0)	1,29	1,74	0,74 (0,67; 0,82)
5	99,0	100,0	-1,0 (-2,3; -0,2)	1,98	3,01	0,66 (0,60; 0,72)
6A	98,4	98,8	-0,4 (-2,0; 1,2)	3,09	4,53	0,68 (0,61; 0,76)
6B	97,3	99,0	-1,8 (-3,7; -0,1)	4,15	4,33	0,96 (0,85; 1,08)
7F	99,8	99,8	0,0 (-0,9; 0,9)	3,08	3,89	0,79 (0,73; 0,86)
9V	98,8	100,0	-1,2 (-2,5; -0,4)	2,14	2,97	0,72 (0,66; 0,78)
14	99,8	100,0	-0,2 (-1,1; 0,6)	5,22	6,90	0,76 (0,68; 0,84)
18C	98,8	99,2	-0,4 (-1,8; 1,0)	1,93	2,18	0,89 (0,81; 0,97)
19A	99,0	100,0	-1,0 (-2,3; -0,2)	4,65	5,61	0,83 (0,75; 0,92)
19F	99,6	100,0	-0,4 (-1,4; 0,4)	4,06	4,59	0,89 (0,81; 0,97)
23F	96,9	97,2	-0,4 (-2,6; 1,8)	1,52	1,69	0,90 (0,81; 1,00)
2 Serotipos Adicionais de Vaxneuvance [‡]						
22F	99,6	5,9	93,7 (91,2; 95,5)	5,97	0,08	71,76 (64,88; 79,38)
33F	99,0	4,4	94,7 (92,3; 96,3)	3,38	0,07	46,38 (41,85; 51,40)

* A diferença estimada e o IC para a diferença de pontos percentuais são baseados no método Miettinen & Nurminen.

** Rácio CMG e IC são calculados utilizando a distribuição t com a variância estimada de um modelo linear específico do serotipo utilizando as concentrações naturais de anticorpos transformados em log como resposta e um único termo para o grupo de vacinação.

† Uma conclusão de não-inferioridade para os 13 serotipos partilhados é baseada no limite inferior do IC 95%, sendo > -10 pontos percentuais para a diferença nas taxas de resposta IgG (Vaxneuvance – VPC 13-valente) ou $> 0,5$ para o rácio de CMG de IgG (Vaxneuvance/VPC 13-valente).

‡ Uma conclusão de superioridade para os 2 serotipos adicionais é baseada no limite inferior do IC 95%, sendo > 10 pontos percentuais para a diferença nas taxas de resposta IgG (Vaxneuvance – VPC 13-valente) ou $> 2,0$ para o rácio de CMG de IgG (Vaxneuvance/VPC 13-valente).

N=Número de participantes aleatorizados, vacinados e a contribuir para a análise.

IC=intervalo de confiança; CMG= concentração média geométrica ($\mu\text{g/ml}$); IgG=imunoglobulina G

Adicionalmente, Vaxneuvance gera anticorpos funcionais, tal como avaliado pelos TMGs da OPA específicos de serotipo aos 30 dias após a dose de reforço e que são geralmente comparáveis, mas ligeiramente inferiores, para os 13 serotipos partilhados com VPC 13-valente. A relevância clínica desta resposta ligeiramente inferior é desconhecida. Os TMGs da OPA tanto para o 22F como para o 33F foram mais elevados nos recetores de Vaxneuvance em comparação com os recetores de VPC 13-valente.

Num outro estudo em dupla ocultação, controlado por comparador ativo (Protocolo 026), 1191 participantes foram aleatorizados para receber Vaxneuvance ou VPC 13-valente num regime de 3 doses administrado concomitantemente com outras vacinas pediátricas, incluindo Vaxelis com as três doses e M-M-RvaxPro e Varivax com a dose de criança. A série primária foi administrada a lactentes aos 3 e 5 meses de idade, seguida da dose de criança aos 12 meses de idade.

Vaxneuvance gerou respostas imunitárias, tal como avaliado pelas taxas de resposta IgG, pelas CMGs de IgG e pelos TMGs da OPA, para todos os 15 serotipos contidos na vacina. Aos 30 dias após a dose de criança, Vaxneuvance é não-inferior a VPC 13-valente para os 13 serotipos partilhados e superior

para os 2 serotipos adicionais, 22F e 33F, tal como avaliado pelas taxas de resposta IgG. Do mesmo modo, Vaxneuvance é não-inferior a VPC 13-valente para os 13 serotipos partilhados e superior a VPC 13-valente para os 2 serotipos adicionais, tal como avaliado pelas CMGs de IgG. Após a dose de criança, Vaxneuvance gera anticorpos funcionais (TMGs da OPA) para todos os 15 serotipos que são geralmente comparáveis com VPC 13-valente.

Regime de 4 doses (série primária de 3 doses + 1 dose de reforço)

Num estudo de fase 2 e em três estudos de fase 3 foi avaliado o regime de 4 doses em lactentes saudáveis. As séries primárias foram administradas a lactentes aos 2, 4 e 6 meses de idade e a dose de reforço foi administrada a crianças dos 12 aos 15 meses de idade.

Num estudo em dupla ocultação, controlado por comparador ativo (Protocolo 029), 1720 participantes foram aleatorizados para receber Vaxneuvance ou VPC 13-valente. Os participantes também receberam concomitantemente outras vacinas pediátricas, incluindo HBVaxPro (Vacina contra a Hepatite B [Recombinante]), RotaTeq (Vacina Viva contra Rotavirus, Oral, Pentavalente) e Vacina contra a Difteria, Tétano, Tosse convulsa acelular adsorvida, Poliomielite (inativada) e *Haemophilus* tipo b conjugado (conjugado com toxoide tetânico) na série primária. Vacina contra *Haemophilus* tipo b conjugado (conjugada com toxoide do tétano), M-M-RvaxPro (Vacina Viva contra o Sarampo, Papeira e Rubéola), Varivax (Vacina Viva contra a Varicela) e Vaqta (Vacina contra a Hepatite A, Inativada) foram administradas concomitantemente com a dose de reforço de Vaxneuvance.

Vaxneuvance gera respostas imunitárias, tal como avaliado pelas taxas de resposta IgG, pelas CMGs de IgG e pelos TMGs da OPA, para todos os 15 serotipos contidos na vacina. Aos 30 dias após a série primária, Vaxneuvance é não-inferior a VPC 13-valente para os 13 serotipos partilhados, tal como avaliado pelas taxas de resposta IgG (Tabela 4). Vaxneuvance é não-inferior para os 2 serotipos adicionais, tal como avaliado pelas taxas de resposta IgG para os serotipos 22F e 33F nos recetores de Vaxneuvance, em comparação com a taxa de resposta para o serotipo 23F nos recetores de VPC 13-valente (a taxa de resposta mais baixa para qualquer dos serotipos partilhados, excluindo o serotipo 3), com diferenças de pontos percentuais de 6,7% (IC 95%: 4,6; 9,2) e -4,5% (IC 95%: -7,8; -1,3), respetivamente.

Aos 30 dias após a série primária, as CMGs de IgG específicos do serotipo são não-inferiores a VPC 13-valente para 12 dos 13 serotipos partilhados. A resposta IgG ao serotipo 6A não atingiu por uma pequena margem os critérios pré-definidos de não-inferioridade (0,48 versus > 0,5) (Tabela 4). Vaxneuvance é não-inferior a VPC 13-valente para os 2 serotipos adicionais, tal como avaliado pelas CMGs de IgG específicas de serotipo para os serotipos 22F e 33F em recetores de Vaxneuvance em comparação com as CMGs de IgG para o serotipo 4 em recetores de VPC 13-valente (a CMG de IgG mais baixa para qualquer dos serotipos partilhados, excluindo o serotipo 3) para o rácio CMG de 3,64 e 1,24 respetivamente.

Adicionalmente, Vaxneuvance induz respostas imunitárias para o serotipo 3 partilhado e para os 2 serotipos adicionais, que foram substancialmente mais elevadas quando comparadas com a resposta imunitária induzida por VPC 13-valente tal como avaliado pelas taxas de resposta IgG e CMGs de IgG aos 30 dias após a série primária (Tabela 4).

Tabela 4: Taxas de resposta IgG e CMGs de IgG específicas de serotipo, 30 dias após as 3 doses das séries primárias (regime de 4 doses, Protocolo 029)

Serotipo Pneumocócico	Taxas de resposta IgG ≥ 0,35 µg/mL			CMGs de IgG		
	Vaxneuvance (n=698-702)	VPC 13-valente (n=660-665)	Diferença de pontos percentuais* (Vaxneuvance - VPC 13-valente) (IC 95%)*	Vaxneuvance (n=698-702)	VPC 13-valente (n=660- 665)	Rácio CMG** (Vaxneuvance/ VPC 13-valente) (IC 95%)**
	Percentagem da Resposta Observada	Percentagem da Resposta Observada		CMG	CMG	
13 Serotipos Partilhados†						

1	95,7	99,1	-3,4 (-5,2; -1,8)	1,21	1,89	0,64 (0,59; 0,69)
3	94,7	79,2	15,6 (12,1; 19,2)	1,08	0,62	1,73 (1,61; 1,87)
4	96,4	98,6	-2,2 (-4,0; -0,6)	1,29	1,35	0,95 (0,88; 1,03)
5	95,3	97,4	-2,1 (-4,2; -0,2)	1,63	2,25	0,72 (0,66; 0,80)
6A	93,7	98,6	-4,9 (-7,1; -3,0)	1,55	2,95	0,52 (0,48; 0,58)
6B	88,6	92,0	-3,4 (-6,6; -0,3)	1,60	1,97	0,81 (0,71; 0,93)
7F	99,0	99,8	-0,8 (-1,9; -0,1)	2,48	3,23	0,77 (0,71; 0,83)
9V	97,1	98,2	-1,0 (-2,8; 0,6)	1,73	1,89	0,91 (0,84; 1,00)
14	97,9	97,9	-0,0 (-1,6; 1,6)	4,78	6,80	0,70 (0,63; 0,78)
18C	97,4	98,3	-0,9 (-2,6; 0,7)	1,53	2,00	0,76 (0,70; 0,83)
19A	97,9	99,7	-1,8 (-3,2; -0,8)	1,63	2,29	0,71 (0,65; 0,77)
19F	99,0	10,0	-1,0 (-2,1; -0,4)	2,01	2,72	0,74 (0,69; 0,79)
23F	91,5	91,8	-0,3 (-3,2; 2,7)	1,31	1,47	0,89 (0,80; 0,99)
2 Serotipos Adicionais de Vaxneuvance						
22F	98,6	3,5	95,1 (93,1; 96,5)	4,91	0,05	92,03 (83,47; 101,47)
33F	87,3	2,1	85,2 (82,3; 87,7)	1,67	0,06	29,50 (26,16; 33,26)

* A diferença estimada e o IC para a diferença de pontos percentuais são baseados no método Miettinen & Nurminen.

** Rácio CMG e IC são calculados utilizando a distribuição t com a variância estimada de um modelo linear específico do serotipo utilizando as concentrações naturais de anticorpos transformados em log como resposta e um único termo para o grupo de vacinação.

† Uma conclusão de não-inferioridade para os 13 serotipos partilhados é baseada no limite inferior do IC 95%, sendo > -10 pontos percentuais para a diferença nas taxas de resposta IgG (Vaxneuvance – VPC 13-valente) ou > 0,5 para o rácio de CMG de IgG (Vaxneuvance/VPC 13-valente).

n=Número de participantes aleatorizados, vacinados; e a contribuir para a análise.

IC=intervalo de confiança; CMG= concentração média geométrica (µg/ml); IgG=imunoglobulina G.

Aos 30 dias após a dose de reforço, as CMGs de IgG específicas de serotipo para Vaxneuvance são não-inferiores a VPC 13-valente para todos os 13 serotipos partilhados e para os 2 serotipos adicionais tal como avaliado pelas CMGs de IgG para os serotipos 22F e 33F em recetores de Vaxneuvance em comparação com as CMGs de IgG para o serotipo 4 em recetores de VPC 13-valente (a CMG de IgG mais baixa para qualquer um dos serotipos partilhados, excluindo o serotipo 3) para o rácio de CMG de 4,69 e 2,59 respetivamente (Tabela 5).

Vaxneuvance induz respostas imunitárias para o serotipo 3 partilhado e para os 2 serotipos adicionais, que foram substancialmente mais elevadas quando comparadas com a resposta imunitária induzida pela VPC 13-valente tal como avaliado pelas taxas de resposta IgG e CMGs de IgG aos 30 dias após a dose de reforço (Tabela 5).

Tabela 5: Taxas de resposta IgG e CMGs de IgG específicas de serotipo, 30 dias após a dose de reforço (regime de 4 doses, Protocolo 029)

Serotipo Pneumocócico	Taxas de resposta IgG \geq 0.35 µg/mL			CMGs de IgG		
	Vaxneuvance (n=712-716)	VPC 13-valente (n=677-686)	Diferença de pontos percentuais* (Vaxneuvance - VPC 13-valente) (IC 95%)*	Vaxneuvance (n=712-716)	VPC 13-valente (n=677-686)	Rácio CMG** (Vaxneuvance/VPC 13-valente) (95% IC)**
	Percentagem da Resposta Observada	Percentagem da Resposta Observada		CMG	CMG	
13 Serotipos Partilhados†						
1	96,6	99,4	-2,8 (-4,4; -1,4)	1,35	2,03	0,66 (0,62; 0,72)
3	94,0	86,9	7,1 (4,0; 10,2)	0,96	0,71	1,35 (1,25; 1,46)
4	95,1	97,5	-2,4 (-4,5; -0,4)	1,23	1,60	0,77 (0,71; 0,84)
5	99,2	99,9	-0,7 (-1,7; 0,1)	2,49	3,95	0,63 (0,58; 0,69)
6A	98,7	99,3	-0,5 (-1,7; 0,6)	3,70	6,21	0,60 (0,54; 0,65)

6B	98,7	99,3	-0,5 (-1,7; 0,6)	4,76	6,43	0,74 (0,67; 0,81)
7F	99,6	99,9	-0,3 (-1,1; 0,4)	3,42	4,85	0,70 (0,65; 0,77)
9V	99,4	99,7	-0,3 (-1,2; 0,6)	2,40	3,29	0,73 (0,67; 0,80)
14	99,3	99,6	-0,3 (-1,2; 0,7)	5,61	6,95	0,81 (0,73; 0,89)
18C	99,7	99,6	0,2 (-0,6; 1,0)	2,62	3,08	0,85 (0,78; 0,93)
19A	99,9	99,9	0,0 (-0,7; 0,7)	4,10	5,53	0,74 (0,68; 0,80)
19F	99,7	99,7	0,0 (-0,8; 0,8)	3,55	4,47	0,79 (0,74; 0,86)
23F	98,6	99,0	-0,4 (-1,7; 0,9)	2,04	3,32	0,61 (0,56; 0,68)
2 Serotipos Adicionais de Vaxneuvance						
22F	99,6	7,2	92,4 (90,1; 94,2)	7,52	0,11	68,80 (63,10; 75,02)
33F	98,9	6,2	92,7 (90,4; 94,4)	4,15	0,09	44,91 (41,04; 49,14)

* A diferença estimada e o IC para a diferença de pontos percentuais são baseados no método Miettinen & Nurminen.

** Rácio CMG e IC são calculados utilizando a distribuição t com a variância estimada de um modelo linear específico do serotipo utilizando as concentrações naturais de anticorpos transformados em log como resposta e um único termo para o grupo de vacinação.

† Uma conclusão de não-inferioridade para os 13 serotipos partilhados é baseada no limite inferior do IC 95%, sendo > 0,5 para o rácio de CMG de IgG (Vaxneuvance/VPC 13-valente).

n=Número de participantes aleatorizados, vacinados e participantes a contribuir para a análise.

IC=intervalo de confiança; CMG= concentração média geométrica (µg/ml); IgG=imunoglobulina G.

Vaxneuvance gera anticorpos funcionais, tal como avaliado pelos TMGs da OPA específicos de serotipo aos 30 dias após a série primária e a dose de reforço, que são geralmente comparáveis, mas ligeiramente inferiores, para os 13 serotipos partilhados com a VPC 13-valente. A relevância clínica desta resposta ligeiramente inferior é desconhecida. Os TMGs da OPA tanto para o 22F como para o 33F foram mais elevados nos recetores de Vaxneuvance em comparação com os recetores de VPC 13-valente.

Lactentes e crianças que recebem um regime de dose misto de diferentes vacinas conjugadas pneumocócicas

Num estudo descritivo, em dupla ocultação, controlado por comparador ativo (Protocolo 027), 900 participantes foram aleatorizados numa proporção de 1:1:1:1:1, para um dos cinco grupos de vacinação para receber um regime de dose completo ou misto de vacinas conjugadas pneumocócicas. Em dois grupos de vacinação, os participantes receberam um regime de 4 doses de Vaxneuvance ou VPC 13-valente. Nos outros três grupos de vacinação, as séries de vacinação foram iniciadas com VPC 13-valente e alteradas para Vaxneuvance na Dose 2, Dose 3 ou Dose 4. Os participantes também receberam outras vacinas pediátricas concomitantemente, incluindo HBVaxPro (Vacina contra a hepatite B [Recombinante]) e RotaTeq (Vacina Viva contra Rotavirus, Oral, Pentavalente). As CMGs de IgG específicas de serotipo aos 30 dias após a dose de reforço foram geralmente comparáveis entre os participantes a quem se administrou regimes mistos de Vaxneuvance e VPC 13-valente e os participantes que receberam um regime completo de VPC 13-valente para os 13 serotipos partilhados, conforme avaliado pelos rácios de CMG de IgG.

Foram observados anticorpos mais elevados para os serotipos 22F e 33F apenas quando foi administrada pelo menos uma dose de Vaxneuvance durante as séries primárias infantis e na idade do reforço.

Imunogenicidade em lactentes pré-termo

As respostas imunitárias (OPA e IgG específicas de serotipo) em lactentes pré-termo a receber 4 doses de vacina pneumocócica conjugada em 4 estudos em dupla ocultação, controlados por comparador ativo (Protocolo 025, Protocolo 027, Protocolo 029 e Protocolo 031), foram geralmente consistentes com as observadas nestes estudos em geral na população infantil saudável (incluindo lactentes pré-termo e de termo).

Lactentes, crianças e adolescentes que recebem um esquema de vacinação tardio

Num estudo descritivo, em dupla ocultação, controlado por comparador ativo (Protocolo 024), 606 crianças sem utilização prévia da vacina pneumocócica, com vacinação incompleta ou que completaram um regime com vacinas pneumocócicas conjugadas de mais baixa valência, foram aleatorizadas para receber 1 a 3 doses de Vaxneuvance ou VPC 13-valente, em três coortes etárias diferentes (7 a 11 meses, 12 a 23 meses e 24 meses a menos de 18 anos de idade), de acordo com um esquema de vacinação apropriado à idade. A vacinação tardia com Vaxneuvance gerou respostas imunitárias em crianças dos 7 meses a menos de 18 anos de idade que são comparáveis a VPC 13-valente para os serotipos partilhados e mais elevadas que VPC 13-valente para os serotipos adicionais 22F e 33F. Dentro de cada coorte etária, as CMGs de IgG específicas de serotipo aos 30 dias após a última dose de vacina eram geralmente comparáveis entre os grupos de vacinação para os 13 serotipos partilhados e mais elevadas para os 2 serotipos adicionais de Vaxneuvance.

Respostas imunitárias após administração subcutânea em lactentes e crianças

Num estudo descritivo, em dupla ocultação, controlado por comparador ativo (Protocolo 033), 694 lactentes saudáveis japoneses desde os 2 aos 6 meses de idade, foram aleatorizados para receber Vaxneuvance ou VPC 13-valente como um regime de 4 doses através da via de administração subcutânea. A primeira dose foi administrada dos 2 aos 6 meses de idade e as segunda e terceira doses foram administradas num intervalo ≥ 27 dias a partir da dose prévia. A quarta dose foi administrada dos 12 aos 15 meses de idade. Vaxneuvance gerou respostas imunitárias específicas de serotipo (IgG e OPA) em lactentes saudáveis e crianças que foram geralmente comparáveis a VPC 13-valente para os serotipos partilhados e mais elevadas para os 2 serotipos adicionais de Vaxneuvance.

Imunogenicidade clínica em adultos imunocompetentes ≥ 18 anos de idade

Cinco estudos clínicos (Protocolo 007, Protocolo 016, Protocolo 017, Protocolo 019 e Protocolo 021) realizados nas Américas, Europa e Ásia-Pacífico avaliaram a imunogenicidade de Vaxneuvance em adultos saudáveis e imunocompetentes em diferentes faixas etárias, incluindo indivíduos com ou sem vacinação pneumocócica prévia. Cada estudo clínico incluiu adultos com situações clínicas subjacentes estáveis (por exemplo, diabetes *mellitus*, doenças renais, doenças cardíacas crónicas, doenças hepáticas crónicas, doenças pulmonares crónicas incluindo asma) e/ou fatores de risco comportamentais (por exemplo, atual consumo de tabaco, consumo de álcool aumentado) que são conhecidos por aumentar o risco de doença pneumocócica.

Em cada estudo, a imunogenicidade foi avaliada pelas respostas da OPA e de IgG específicas de serotipo aos 30 dias após a vacinação. Os parâmetros de avaliação do estudo incluíram os títulos médios geométricos (TMGs) da OPA e as concentrações médias geométricas (CMGs) de IgG. O estudo de referência (Protocolo 019) tinha como objetivo demonstrar a não-inferioridade dos TMGs da OPA para 12 dos 13 serotipos que Vaxneuvance partilha com a vacina pneumocócica polissacárida conjugada 13-valente, a não-inferioridade e superioridade para o serotipo 3 partilhado, e a superioridade para os serotipos 22F e 33F, adicionais para Vaxneuvance. A avaliação da superioridade de Vaxneuvance em comparação com a vacina pneumocócica polissacárida conjugada 13-valente baseou-se nas comparações entre grupos dos TMGs da OPA e nas proporções de participantes com um aumento ≥ 4 vezes nos títulos da OPA específicos de serotipo desde a pré-vacinação até 30 dias após a vacinação.

Adultos sem utilização prévia da vacina pneumocócica

No estudo de referência, em dupla ocultação, controlado por comparador ativo (Protocolo 019), 1205 indivíduos imunocompetentes, sem utilização prévia da vacina pneumocócica com ≥ 50 anos de idade foram aleatorizados para receber Vaxneuvance ou a vacina pneumocócica polissacárida conjugada 13-valente. A idade mediana dos participantes foi 66 anos (intervalo: 50 a 92 anos), com aproximadamente 69% com mais de 65 anos de idade e aproximadamente 12% com mais de 75 anos de idade. 57,3% eram do sexo feminino e 87% notificaram antecedentes de pelo menos uma situação clínica subjacente.

O estudo demonstrou que Vaxneuvance é não-inferior à vacina pneumocócica polissacárida conjugada 13-valente para os 13 serotipos partilhados e superior para os 2 serotipos adicionais e para o serotipo 3 partilhado. A Tabela 6 resume os TMGs da OPA aos 30 dias após a vacinação. As CMGs de IgG foram geralmente consistentes com os resultados observados para os TMGs da OPA.

Tabela 6: TMGs da OPA específicos de serotipo aos 30 dias após a vacinação em adultos sem utilização prévia da Vacina Pneumocócica com idade \geq 50 anos (Protocolo 019)

Serotipo Pneumocócico	Vaxneuvance (N = 602)		VPC 13-valente (N = 600)		Rácio TMG* (Vaxneuvance/VPC 13-valente) (IC 95%)*
	n	TMG*	n	TMG*	
13 Serotipos Partilhados [†]					
1	598	256,3	598	322,6	0,79 (0,66; 0,96)
3 [‡]	598	216,2	598	135,1	1,60 (1,38; 1,85)
4	598	1125,6	598	1661,6	0,68 (0,57; 0,80)
5	598	447,3	598	563,5	0,79 (0,64; 0,98)
6A	596	5407,2	598	5424,5	1,00 (0,84; 1,19)
6B	598	4011,7	598	3258,2	1,23 (1,02; 1,48)
7F	597	4617,3	598	5880,6	0,79 (0,68; 0,90)
9V	598	1817,3	597	2232,9	0,81 (0,70; 0,94)
14	598	1999,3	598	2656,7	0,75 (0,64; 0,89)
18C	598	2757,7	598	2583,7	1,07 (0,91; 1,26)
19A	598	3194,3	598	3979,8	0,80 (0,70; 0,93)
19F	598	1695,1	598	1917,8	0,88 (0,76; 1,02)
23F	598	2045,4	598	1740,4	1,18 (0,96; 1,44)
2 Serotipos Adicionais de Vaxneuvance [§]					
22F	594	2375,2	586	74,6	31,83 (25,35; 39,97)
33F	598	7994,7	597	1124,9	7,11 (6,07; 8,32)

*TMGs, rácio TMG e IC 95% são estimados a partir de um modelo cLDA.

[†]Uma conclusão de não-inferioridade para os 13 serotipos partilhados é baseada no limite inferior do IC 95% para o rácio estimado de TMG (Vaxneuvance/VPC 13-valente) sendo $> 0,5$.

[‡]Uma conclusão de superioridade para o serotipo 3 é baseada no limite inferior do IC 95% para o rácio estimado de TMG (Vaxneuvance/VPC 13-valente) sendo $> 1,2$.

[§]Uma conclusão de superioridade para os 2 serotipos adicionais é baseada no limite inferior do IC 95% para o rácio estimado de TMG (Vaxneuvance/VPC 13-valente) sendo $> 2,0$.

N=Número de participantes aleatorizados e vacinados; n=Número de participantes a contribuir para a análise.

IC=intervalo de confiança; cLDA=análise de dados longitudinais restritos; TMG=título médio geométrico (1/dil); OPA=atividade opsonofagocítica; VPC= vacina pneumocócica conjugada.

Num estudo em dupla ocultação, descritivo (Protocolo 017), 1515 indivíduos imunocompetentes dos 18 aos 49 anos de idade com ou sem fatores de risco para a doença pneumocócica foram aleatorizados 3:1 e receberam Vaxneuvance ou a vacina pneumocócica polissacárida conjugada 13-valente, seguida de VPP23 6 meses depois. Os fatores de risco para a doença pneumocócica incluíam o seguinte: diabetes *mellitus*, doença cardíaca crónica incluindo insuficiência cardíaca, doença hepática crónica com cirrose compensada, doença pulmonar crónica incluindo asma persistente e doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), atual consumo de tabaco e consumo de álcool aumentado. Globalmente, dos indivíduos que receberam Vaxneuvance, 285 (25,2%) não tinham qualquer fator de risco, 620 (54,7%) tinham 1 fator de risco e 228 (20,1%) tinham 2 ou mais fatores de risco.

Vaxneuvance gerou respostas imunitárias para todos os 15 serotipos contidos na vacina, tal como avaliado pelos TMGs da OPA (Tabela 7) e CMGs de IgG. Os TMGs da OPA e CMGs de IgG foram geralmente comparáveis entre os dois grupos de vacinação para os 13 serotipos partilhados e mais elevados no grupo de Vaxneuvance para os 2 serotipos adicionais. Após a vacinação com VPP23, os TMGs da OPA e as CMGs de IgG foram geralmente comparáveis entre os dois grupos de vacinação para todos os 15 serotipos.

Numa análise de subgrupo com base no número de fatores de risco notificados, Vaxneuvance gerou respostas imunitárias a todos os 15 serotipos contidos na vacina, tal como avaliado pelos TMGs da OPA e CMGs de IgG aos 30 dias após a vacinação em adultos sem fatores de risco, com 1 ou com 2 ou mais fatores de risco. Os resultados em cada subgrupo foram geralmente consistentes com os observados na população de estudo global. A administração sequencial de Vaxneuvance seguida de VPP23 6 meses depois foi também imunogénica para todos os 15 serotipos contidos em Vaxneuvance.

Tabela 7: TMGs da OPA específicos de serotipo aos 30 dias após a vacinação em adultos sem utilização prévia da Vacina Pneumocócica com 18-49 anos de idade com ou sem fatores de risco para doença pneumocócica (Protocolo 017)

Serotipo Pneumocócico	Vaxneuvance (N = 1 133)			VPC 13-valente (N = 379)		
	n	TMG observado	IC 95%*	n	TMG observado	IC 95%*
13 Serotipos Partilhados						
1	1019	268,6	(243,7; 296,0)	341	267,2	(220,4; 323,9)
3	1004	199,3	(184,6; 215,2)	340	150,6	(130,6; 173,8)
4	1016	1416,0	(1308,9; 1531,8)	342	2576,1	(2278,0; 2913,2)
5	1018	564,8	(512,7; 622,2)	343	731,1	(613,6; 871,0)
6A	1006	12 928,8	(11 923,4; 14 019,0)	335	11 282,4	(9718,8; 13 097,5)
6B	1014	10 336,9	(9649,4; 11 073,4)	342	6995,7	(6024,7; 8123,2)
7F	1019	5756,4	(5410,4; 6124,6)	342	7588,9	(6775,3; 8500,2)
9V	1015	3355,1	(3135,4; 3590,1)	343	3983,7	(3557,8; 4460,7)
14	1016	5228,9	(4847,6; 5640,2)	343	5889,8	(5218,2; 6647,8)
18C	1014	5709,0	(5331,1; 6113,6)	343	3063,2	(2699,8; 3475,5)
19A	1015	5369,9	(5017,7; 5746,8)	343	5888,0	(5228,2; 6631,0)
19F	1018	3266,3	(3064,4; 3481,4)	343	3272,7	(2948,2; 3632,9)
23F	1016	4853,5	(4469,8; 5270,2)	340	3887,3	(3335,8; 4530,0)
2 Serotipos Adicionais de Vaxneuvance						
22F	1005	3926,5	(3 645,9; 4 228,7)	320	291,6	(221,8; 383,6)
33F	1014	11 627,8	(10 824,6; 12 490,7)	338	2180,6	(1828,7; 2600,2)

*Os IC 95% dentro do grupo são obtidos pela exponenciação dos ICs da média dos valores de logaritmo natural baseados numa distribuição t.

N=Número de participantes aleatorizados e vacinados; n=Número de participantes a contribuir para a análise.

IC=intervalo de confiança; TMG=título médio geométrico (1/dil); OPA=atividade opsonofagocítica; VPC= vacina pneumocócica conjugada.

Administração sequencial de vacinas pneumocócicas em adultos

A administração sequencial de Vaxneuvance seguida de VPP23 foi avaliada no Protocolo 016, Protocolo 017 (ver secção 5.1, *Adultos sem utilização prévia da vacina pneumocócica*) e Protocolo 018 (ver secção 5.1, *Adultos que vivem com VIH*).

Num estudo em dupla ocultação, controlado por comparador ativo (Protocolo 016), 652 indivíduos sem utilização prévia da vacina pneumocócica com ≥ 50 anos de idade foram aleatorizados para receber Vaxneuvance ou a vacina pneumocócica polissacárida conjugada 13-valente, seguida de VPP23 um ano depois.

Após a vacinação com VPP23, os TMGs da OPA e as CMGs de IgG foram comparáveis entre os dois grupos de vacinação para todos os 15 serotipos de Vaxneuvance.

As respostas imunitárias geradas por Vaxneuvance persistiram até 12 meses após a vacinação, tal como avaliado pelos TMGs da OPA e CMGs de IgG. Os TMGs da OPA específicos de serotipo diminuíram ao longo do tempo, uma vez que eram inferiores no Mês 12 face ao Dia 30, mas permaneceram acima dos níveis de base para todos os serotipos contidos em Vaxneuvance ou na vacina pneumocócica polissacárida conjugada 13-valente. Os TMGs da OPA e CMGs de IgG foram

geralmente comparáveis entre os grupos de intervenção no Mês 12 para os 13 serotipos partilhados e superiores para os 2 serotipos adicionais entre os recetores de Vaxneuvance.

Adultos com vacinação pneumocócica prévia

Num estudo em dupla ocultação, descritivo (Protocolo 007), 253 indivíduos com ≥ 65 anos de idade que foram previamente vacinados com VPP23 pelo menos um ano antes da inclusão no estudo foram aleatorizados para receber Vaxneuvance ou a vacina pneumocócica polissacárida conjugada 13-valente.

As CMGs de IgG e TMGs da OPA foram geralmente comparáveis entre os dois grupos de vacinação para os 13 serotipos partilhados e mais elevados no grupo Vaxneuvance para os 2 serotipos adicionais.

Num estudo clínico, em que outra VPC foi administrada ≤ 1 ano após a VPP23, foram observadas respostas imunitárias reduzidas para os serotipos comuns em comparação com as respostas imunitárias observadas quando a VPC foi administrada isoladamente ou antes da VPP23. O significado clínico deste facto é desconhecido.

Imunogenicidade clínica em populações especiais

Crianças que vivem com VIH

Num estudo em dupla ocultação, descritivo (Protocolo 030), Vaxneuvance foi avaliado em 203 crianças dos 6 a menos de 18 anos de idade que vivem com VIH. Destas crianças, 17 (8,4%) tinham contagem de células T CD4⁺ < 500 células/ μ l e valores de RNA de VIH plasmático $< 50\,000$ cópias/ml. Neste estudo, 407 participantes foram aleatorizados para receber uma dose única de Vaxneuvance ou VPC 13-valente, seguido de VPP 23 2 meses mais tarde. Vaxneuvance foi imunogénico para todos os 15 serotipos contidos em Vaxneuvance, tal como avaliado pelas CMGs de IgG específicas do serotipo e os TMGs da OPA, aos 30 dias após a vacinação. As CMGs de IgG específicas do serotipo e os TMGs da OPA foram geralmente comparáveis para os 13 serotipos partilhados e mais elevados para os 2 serotipos adicionais (22F e 33F). Após a administração sequencial com VPP 23, as CMGs de IgG e os TMGs da OPA foram geralmente comparáveis, aos 30 dias após vacinação, entre os dois grupos de vacinação para todos os 15 serotipos contidos em Vaxneuvance.

Adultos que vivem com VIH

Num estudo em dupla ocultação, descritivo (Protocolo 018), 302 indivíduos sem utilização prévia da vacina pneumocócica com ≥ 18 anos de idade que vivem com VIH com contagem de células T CD4⁺ ≥ 50 células/ μ l e ácido ribonucleico (RNA) plasmático de VIH $< 50\,000$ cópias/ml foram aleatorizados para receber Vaxneuvance ou a vacina pneumocócica polissacárida conjugada 13-valente, seguida de VPP23 2 meses depois. A maioria dos participantes tinha contagem de células T CD4⁺ ≥ 200 células/ μ l; 4 (1,3%) tinham contagem de células T CD4⁺ ≥ 50 a < 200 células/ μ l; 152 (50,3%) tinham contagem de células T CD4⁺ ≥ 200 a < 500 células/ μ l e 146 (48,3%) tinham contagem de células T CD4⁺ ≥ 500 células/ μ l.

Vaxneuvance gerou respostas imunitárias a todos os 15 serotipos contidos na vacina, tal como avaliado pelos TMGs da OPA e CMGs de IgG aos 30 dias após a vacinação. As respostas imunitárias observadas nos participantes infetados com VIH foram consistentemente inferiores em comparação com participantes saudáveis embora comparáveis para ambos os grupos de vacinação, exceto para o serotipo 4. Os TMGs da OPA e CMGs de IgG para o serotipo 4 foram inferiores para Vaxneuvance. Após a administração sequencial com VPP23, os TMGs da OPA e CMGs de IgG foram geralmente comparáveis entre os dois grupos de vacinação para todos os 15 serotipos.

Crianças com Doença das Células Falciformes

Num estudo em dupla ocultação, descritivo (Protocolo 023), Vaxneuvance foi avaliado em crianças dos 5 a menos de 18 anos de idade com doença das células falciformes. Neste estudo, os participantes incluídos podem ter recebido vacinas pneumocócicas de rotina durante os primeiros dois anos de vida, mas não receberam vacinas pneumocócicas nos 3 anos anteriores à entrada no estudo. Um total de

104 participantes foram aleatorizados 2:1 para receber uma dose única de Vaxneuvance ou VPC 13-valente. Vaxneuvance foi imunogénico para todos os 15 serotipos contidos em Vaxneuvance, tal como avaliada pelas CMGs de IgG específicas de serotipo e os TMGs da OPA, aos 30 dias após vacinação. As CMGs de IgG específicas de serotipo e os TMGs da OPA foram geralmente comparáveis entre os dois grupos de vacinação para os 13 serotipos partilhados e mais elevadas em Vaxneuvance para os dois serotipos adicionais 22F e 33F.

Crianças e adultos que receberam Transplante de Células Estaminais Hematopoiéticas

Num estudo descritivo em dupla ocultação (Protocolo 022), Vaxneuvance foi avaliado em adultos e crianças ≥ 3 anos de idade que receberam um transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas (TCEH alogénico) 3 a 6 meses antes da inclusão no estudo. Neste estudo, 277 participantes foram aleatorizados para receber 3 doses de Vaxneuvance ou VPC 13-valente, administradas com um mês de intervalo. Doze meses após TCEH alogénico, os participantes sem doença de enxerto contra hospedeiro crónica (DECH crónica) receberam uma dose única de VPP23 e os que tinham DECH crónica receberam uma quarta dose de Vaxneuvance ou VPC 13-valente. Vaxneuvance foi imunogénico em recetores de TCEH alogénico, tal como avaliado pelas CMGs de IgG e pelos TMGs da OPA aos 30 dias após a terceira dose de Vaxneuvance para todos os 15 serotipos contidos na vacina. As CMGs de IgG e os TMGs da OPA específicos de serotipo foram geralmente comparáveis entre os dois grupos de vacinação para os 13 serotipos partilhados e superiores em Vaxneuvance para os dois serotipos adicionais (22F e 33F). Do mesmo modo, em participantes que receberam Vaxneuvance ou VPC 13-valente doze meses após TCEH alogénico, as CMGs de IgG e os TMGs da OPA aos 30 dias após a vacinação foram geralmente comparáveis entre os dois grupos de vacinação para os 13 serotipos partilhados e superiores em Vaxneuvance para os dois serotipos adicionais (22F e 33F). Em participantes que receberam VPP23 doze meses após TCEH alogénico, as CMGs de IgG e os TMGs da OPA aos 30 dias após a vacinação foram geralmente comparáveis entre os dois grupos de vacinação para os todos os 15 serotipos contidos em Vaxneuvance.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelaram riscos para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

Vaxneuvance administrado a ratos fêmea não teve efeitos no desempenho de acasalamento, na fertilidade, no desenvolvimento embrionário/fetal, ou no desenvolvimento da descendência.

Vaxneuvance administrado a fêmeas de rato grávidas resultou em anticorpos detetáveis para todos os 15 serotipos na descendência. Isto atribuiu-se à aquisição de anticorpos maternos através de transferência placentária durante a gestação e possivelmente através da lactação.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio (NaCl)
L-histidina
Polissorbato 20
Água para preparações injetáveis

Para adjuvantes, 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

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

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

Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia na embalagem exterior para proteger da luz.

Vaxneuvance deve ser administrado o mais brevemente possível após ser retirado do frigorífico.

No caso de excursões de temperatura temporárias, os dados de estabilidade indicam que Vaxneuvance é estável a temperaturas até 25 °C durante 48 horas.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

0,5 ml de suspensão em seringa pré-cheia (vidro Tipo I) com uma rolha em êmbolo (borracha de bromobutilo isenta de látex) e com uma cápsula na extremidade (borracha de butadieno estireno isenta de látex ou de bromobutilo isopreno isenta de látex).

Embalagens de 1 ou 10 seringas pré-cheias, sem agulhas, com 1 agulha em separado ou com 2 agulhas em separado.

Embalagens múltiplas contendo 50 (5 embalagens de 10) seringas pré-cheias sem agulhas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

- A vacina deve ser utilizada tal como fornecida.
- Imediatamente antes da utilização, segurar a seringa pré-cheia horizontalmente e agitar vigorosamente para obter uma suspensão opalescente. Não utilizar a vacina se não puder ser ressuspenso.
- Inspeccionar a suspensão visualmente para verificar se há partículas e descoloração antes da administração. Rejeitar a vacina se estiverem presentes partículas e/ou se parecer descolorada.
- Fixar uma agulha com a ligação Luer torcendo no sentido dos ponteiros do relógio até que a agulha encaixe com segurança na seringa.
- Injetar imediatamente utilizando a via intramuscular (IM), preferencialmente na região antero-lateral da coxa nos lactentes ou na área deltoide da porção superior do braço em crianças e adultos.
- Ser cuidadoso para evitar danos acidentais causados por uma agulha.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

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

EU/1/21/1591/001
EU/1/21/1591/002
EU/1/21/1591/003
EU/1/21/1591/004
EU/1/21/1591/005
EU/1/21/1591/006
EU/1/21/1591/007

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

Data da primeira autorização: 13 de dezembro de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

<{MM/AAAA}>

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(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

MSD International GmbH
Brinny, Innishannon
County Cork
Irlanda

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

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/CE, 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 (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão 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.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

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 que sejam 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).

- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Estudo V114-032: Para avaliar a eficácia de V114 na prevenção da Otite Média Aguda (OMA) pneumocócica tipo vacinal (VT) em crianças.	Relatório final do estudo até 2Q2027

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR – Seringa pré-cheia

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vaxneuvance suspensão injetável em seringa pré-cheia
Vacina pneumocócica polissacárida conjugada (15-valente, adsorvida)

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

Uma dose (0,5 ml) contém 2 µg de polissacáridos pneumocócicos dos serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F e 4 µg do serotipo 6B, conjugados com a proteína transportadora CRM₁₉₇, adsorvidos no adjuvante fosfato de alumínio. Uma dose contém 125 µg de Al³⁺.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: NaCl, L-histidina, polissorbato 20, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão injetável

1 seringa pré-cheia (0,5 ml) sem agulha
10 seringas pré-cheias (0,5 ml) sem agulha
1 seringa pré-cheia (0,5 ml) + 1 agulha em separado
10 seringas pré-cheias (0,5 ml) + 10 agulhas em separado
1 seringa pré-cheia (0,5 ml) + 2 agulhas em separado
10 seringas pré-cheias (0,5 ml) + 20 agulhas em separado

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Agitar vigorosamente, imediatamente antes da utilização.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intramuscular

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.
Manter a seringa na embalagem exterior para proteger da luz.

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**

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

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

EU/1/21/1591/001 - embalagem de 1 sem agulha
EU/1/21/1591/002 - embalagem de 10 sem agulha
EU/1/21/1591/003 - embalagem de 1 + 1 agulha em separado
EU/1/21/1591/004 - embalagem de 10 + 10 agulhas em separado
EU/1/21/1591/005 - embalagem de 1 + 2 agulhas em separado
EU/1/21/1591/006 - embalagem de 10 + 20 agulhas em separado

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 INTERIOR SEM BLUEBOX – Embalagem múltipla

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vaxneuvance suspensão injetável em seringa pré-cheia
Vacina pneumocócica polissacárida conjugada (15-valente, adsorvida)

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

Uma dose (0,5 ml) contém 2 µg de polissacáridos pneumocócicos dos serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F e 4 µg do serotipo 6B, conjugados com a proteína transportadora CRM₁₉₇, adsorvidos no adjuvante fosfato de alumínio. Uma dose contém 125 µg de Al³⁺.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: NaCl, L-histidina, polissorbato 20, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão injetável

10 seringas pré-cheias (0,5 ml) sem agulha. Componentes de uma embalagem múltipla, não podem ser vendidos separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Agitar vigorosamente, imediatamente antes da utilização.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intramuscular

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.
Manter a seringa na embalagem exterior para proteger da luz.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

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

EU/1/21/1591/007

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

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR COM BLUEBOX – Embalagem múltipla

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vaxneuvance suspensão injetável em seringa pré-cheia
Vacina pneumocócica polissacárida conjugada (15-valente, adsorvida)

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

Uma dose (0,5 ml) contém 2 µg de polissacáridos pneumocócicos dos serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F e 4 µg do serotipo 6B, conjugados com a proteína transportadora CRM₁₉₇, adsorvidos no adjuvante fosfato de alumínio. Uma dose contém 125 µg de Al³⁺.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: NaCl, L-histidina, polissorbato 20, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão injetável

Embalagem múltipla: 50 (5 embalagens de 10) seringas pré-cheias (0,5 ml) sem agulhas.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Agitar vigorosamente, imediatamente antes da utilização.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intramuscular

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.
Manter a seringa na embalagem exterior para proteger da luz.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

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

EU/1/21/1591/007 50 seringas pré-cheias sem agulha (5 embalagens de 10)

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**

RÓTULO – Seringa pré-cheia

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

Vaxneuvance

Vacina pneumocócica polissacárida conjugada (15-valente, adsorvida)

Injetável IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Agitar vigorosamente antes de usar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 dose (0,5 ml)

6. OUTROS

MSD

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Vaxneuvance suspensão injetável em seringa pré-cheia Vacina pneumocócica polissacárida conjugada (15-valente, adsorvida)

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que você, ou o seu filho, tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de você, ou o seu filho, serem vacinados, 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 o seu filho. Não deve dá-la a outros.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Vaxneuvance e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de você ou o seu filho receberem Vaxneuvance
3. Como se administra Vaxneuvance
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Vaxneuvance
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Vaxneuvance e para que é utilizado

Vaxneuvance é uma vacina pneumocócica administrada a:

- **crianças com 6 semanas a menos de 18 anos de idade** para ajudar a proteger contra doenças tais como infeção nos pulmões (pneumonia), inflamação no revestimento do cérebro e da medula espinal (meningite), uma infeção grave no sangue (bacteriemia) e infeção nos ouvidos (otite média aguda),
- **indivíduos com 18 anos de idade ou mais** para ajudar a proteger contra doenças tais como infeção nos pulmões (pneumonia), inflamação no revestimento do cérebro e da medula espinal (meningite) e uma infeção grave no sangue (bacteriemia), causadas por 15 tipos da bactéria com o nome *Streptococcus pneumoniae* ou pneumococos.

2. O que precisa de saber antes de você ou o seu filho receberem Vaxneuvance

Não receba Vaxneuvance se:

- você ou o seu filho têm alergia às substâncias ativas ou a qualquer outro componente desta vacina (indicados na secção 6), ou a qualquer vacina que contenha toxoide diftérico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de você ou o seu filho receberem Vaxneuvance se:

- têm um sistema imunitário enfraquecido (o que significa que o organismo é menos capaz de combater infeções) ou se você ou o seu filho estiverem a tomar certos medicamentos que podem enfraquecer o sistema imunitário (por exemplo, imunossuppressores ou esteroides).
- você ou o seu filho têm febre alta ou infeção grave. Nestes casos, a vacinação pode ter de ser adiada até você ou o seu filho estarem recuperados. No entanto, febre ou infeção ligeiras (por exemplo, constipação) não são motivo para atrasar a vacinação.

- você ou o seu filho têm quaisquer problemas de sangramento, fazem nódos negros facilmente, ou estão a tomar medicamentos para prevenir coágulos sanguíneos.

Se o seu filho é lactente, informe também o seu médico se o seu filho nasceu prematuramente (demasiado cedo).

Tal como com outras vacinas, Vaxneuvance poderá não proteger completamente todas as pessoas que sejam vacinadas.

Outros medicamentos/vacinas e Vaxneuvance

Vaxneuvance pode ser administrado ao seu filho ao mesmo tempo que outras vacinas pediátricas de rotina.

Em adultos, Vaxneuvance pode ser administrado no mesmo momento da vacina contra a gripe (vacina inativada).

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se:

- você ou o seu filho estiverem a tomar, tiverem tomado recentemente, ou se vierem a tomar outros medicamentos prescritos (por exemplo, imunossuppressores ou esteroides que podem enfraquecer o sistema imunitário) ou quaisquer outros medicamentos adquiridos sem receita médica.
- você ou o seu filho tiverem recebido ou planeiam receber qualquer outra vacina.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro para aconselhamento antes de lhe ser administrada esta vacina.

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Vaxneuvance contém sódio

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

3. Como se administra Vaxneuvance

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se você ou o seu filho já receberam uma vacina pneumocócica anteriormente.

O seu médico ou enfermeiro irá administrar-lhe a vacina no músculo do seu braço ou no músculo do braço ou da perna do seu filho.

Lactentes e crianças com idades entre as 6 semanas e menos de 2 anos

O seu filho deve receber um ciclo inicial de 2 injeções da vacina seguido de uma dose de reforço.

- A primeira injeção pode ser administrada a partir das 6 semanas de idade.
- Uma segunda injeção é administrada 2 meses depois.
- Uma terceira injeção (reforço) será administrada entre os 11 e os 15 meses de idade.

Ser-lhe-á dito quando o seu filho deverá voltar para cada injeção.

De acordo com as recomendações oficiais no seu país, o seu prestador de cuidados de saúde pode utilizar um esquema alternativo de 3 injeções seguido de uma dose de reforço. Por favor, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro para mais informações.

Bebés pré-termo (nascidos antes das 37 semanas de gravidez)

O seu filho deve receber um ciclo inicial de 3 injeções da vacina seguidas de uma dose de reforço.

- A primeira injeção pode ser administrada a partir das 6 semanas de idade.
- A segunda e terceira injeção são administradas posteriormente, com um intervalo de 4 a 8 semanas entre as doses.
- Uma quarta injeção (reforço) será administrada entre os 11 e os 15 meses de idade.

Lactentes, crianças e adolescentes que iniciam a vacinação aos 7 meses de idade ou mais

Crianças de 7 a menos de 12 meses de idade devem receber um total de 3 injeções. As duas primeiras injeções serão dadas com pelo menos 1 mês de intervalo. A terceira injeção (reforço) será dada após os 12 meses de idade e pelo menos 2 meses após a segunda injeção.

Crianças de 12 meses a menos de 2 anos de idade devem receber um total de 2 injeções. As duas injeções serão administradas com pelo menos 2 meses de intervalo.

Crianças e adolescentes entre os 2 anos e menos de 18 anos de idade devem receber 1 injeção.

Adultos

Adultos devem receber 1 injeção.

Populações especiais

Pode ser administrada uma ou mais injeções de Vaxneuvance a pessoas que tenham uma ou mais doenças subjacentes que aumentam o seu risco de doença pneumocócica (tais como os indivíduos com doença das células falciformes ou que vivem com o vírus da imunodeficiência humana [VIH] ou recetores de um transplante de células estaminais).

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todas as vacinas, Vaxneuvance pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Procure cuidados médicos imediatamente se você ou o seu filho tiverem sintomas de uma reação alérgica, que pode incluir:

- Pieira ou dificuldade em respirar
- Inchaço da cara, lábios ou língua
- Urticária
- Erupção na pele

Os seguintes efeitos indesejáveis podem ser observados após a utilização de Vaxneuvance em lactentes, crianças e adolescentes:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- Febre (temperatura de 38 °C ou superior em lactentes e crianças das 6 semanas a menos de 2 anos de idade)
- Irritabilidade (em lactentes e crianças das 6 semanas a menos de 2 anos de idade)
- Sonolência (em lactentes e crianças das 6 semanas a menos de 2 anos de idade)
- Dor, vermelhidão ou inchaço no local de injeção
- Apetite diminuído (em lactentes e crianças das 6 semanas a menos de 2 anos de idade)
- Rigidez no local da injeção (em lactentes e crianças das 6 semanas a menos de 2 anos de idade)
- Dores musculares (em crianças e adolescentes dos 2 anos a menos de 18 anos de idade)
- Sentir-se cansado (em crianças e adolescentes dos 2 anos a menos de 18 anos de idade)
- Dor de cabeça (em crianças e adolescentes dos 2 anos a menos de 18 anos de idade)

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Dureza no local da injeção (em crianças e adolescentes dos 2 anos a menos de 18 anos de idade)
- Urticária

- Febre (temperatura de 38°C ou superior em crianças e adolescentes dos 2 anos a menos de 18 anos de idade)
- Vômitos (em lactentes e crianças das 6 semanas a menos de 2 anos de idade)
- Erupção na pele (em lactentes e crianças das 6 semanas a menos de 2 anos de idade)
- Irritabilidade (em crianças e adolescentes dos 2 anos a menos de 18 anos de idade)
- Sonolência (em crianças e adolescentes dos 2 anos a menos de 18 anos de idade)
- Apetite diminuído (em crianças e adolescentes dos 2 anos a menos de 18 anos de idade)
- Nódos negros no local da injeção
- Náuseas (em crianças e adolescentes dos 2 anos a menos de 18 anos de idade)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- Vômitos (em crianças e adolescentes dos 2 anos a menos de 18 anos de idade)

Desconhecidos (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- Erupção na pele (em crianças e adolescentes dos 2 anos a menos de 18 anos de idade)

Os seguintes efeitos indesejáveis podem observar-se após a utilização de Vaxneuvance em adultos:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- Dor, inchaço ou vermelhidão no local da injeção
- Cansaço
- Dores musculares
- Dores de cabeça
- Dores nas articulações (em pessoas dos 18 aos 49 anos de idade)

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Dores nas articulações (em pessoas com 50 anos de idade ou mais)
- Náuseas (em pessoas dos 18 aos 49 anos de idade)
- Febre (em pessoas dos 18 aos 49 anos de idade)
- Comichão no local da injeção
- Tonturas (em pessoas dos 18 aos 49 anos de idade)
- Arrepios (em pessoas dos 18 aos 49 anos de idade)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- Febre (em pessoas com 50 anos de idade ou mais)
- Sensação de calor no local de injeção
- Nódos negros no local de injeção
- Tonturas (em pessoas com 50 anos de idade ou mais)
- Náuseas (em pessoas com 50 anos de idade ou mais)
- Vômito
- Arrepios (em pessoas com 50 anos de idade ou mais)
- Erupção na pele

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas):

- Reação alérgica que inclui urticária, inchaço da língua, afrontamento e aperto da garganta

Estes efeitos indesejáveis são geralmente ligeiros e de curta duração.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver ou o seu filho quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do [sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Vaxneuvance

Manter esta vacina fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize esta vacina após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo da seringa após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar. Manter a seringa pré-cheia na embalagem exterior para proteger da luz.

Vaxneuvance deve ser administrado o mais brevemente possível após ser retirado do frigorífico. No entanto, no caso de Vaxneuvance ser temporariamente deixado fora do frigorífico, esta vacina é estável a temperaturas até 25 °C durante 48 horas.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Vaxneuvance

As substâncias ativas são:

- açúcares bacterianos de pneumococos dos tipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F e 33F (2,0 microgramas de cada tipo);
- açúcares bacterianos de pneumococos do tipo 6B (4,0 microgramas).

Cada açúcar bacteriano está associado a uma proteína transportadora (CRM₁₉₇). Os açúcares bacterianos e a proteína transportadora não estão vivos e não causam doença.

Uma dose (0,5 ml) contém aproximadamente 30 microgramas de proteína transportadora, adsorvida em fosfato de alumínio (125 microgramas de alumínio [Al³⁺]). O fosfato de alumínio está incluído na vacina como um adjuvante. Os adjuvantes são incluídos para melhorar a resposta imunitária das vacinas.

Os outros componentes são cloreto de sódio (NaCl), L-histidina, polissorbato 20 e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Vaxneuvance e conteúdo da embalagem

Vaxneuvance é uma suspensão injetável opalescente, disponível em dose única numa seringa pré-cheia (0,5 ml). Vaxneuvance está disponível em embalagens de 1 ou 10, sem agulhas, com 1 agulha em separado ou com 2 agulhas em separado. Vaxneuvance também se encontra disponível em embalagens múltiplas incluindo 5 embalagens, cada uma contendo 10 seringas pré-cheias sem agulhas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32 (0) 27766211

dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel.: +370 5 2780 247

dpoc_lithuania@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД,
тел.: + 359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf.: + 45 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 66 11 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32 (0) 27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: + 36.1.888.5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited.
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386.1.520.4201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Outras fontes de informação

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

<----->

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Vaxneuvance não pode ser administrado por via intravascular.

- Imediatamente antes da utilização, segurar a seringa pré-cheia horizontalmente e agitar vigorosamente para obter uma suspensão opalescente. Não utilizar a vacina se não puder ser ressuspensa.
- Inspeccionar a suspensão visualmente para verificar se há partículas e descoloração antes da administração. Rejeitar a vacina se estiverem presentes partículas e/ou se parecer descolorada.
- Fixar uma agulha com a ligação Luer torcendo no sentido dos ponteiros do relógio até que a agulha encaixe com segurança na seringa.
- Injetar imediatamente utilizando a via intramuscular (IM), preferencialmente na área ântero-lateral da coxa em lactentes ou na área deltoide da porção superior do braço em crianças e adultos.
- Ser cuidadoso para evitar danos acidentais causados por uma agulha.

Não existem dados disponíveis sobre administração por via intradérmica.

Vaxneuvance não pode ser misturado com quaisquer outras vacinas na mesma seringa.

Vaxneuvance pode ser administrado concomitantemente com outras vacinas pediátricas de rotina. Vaxneuvance pode ser administrado concomitantemente com a vacina quadrivalente contra a gripe sazonal (virião dividido, inativado) em adultos. Diferentes vacinas injetáveis devem sempre ser administradas em diferentes locais de injeção.

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

Manter a seringa pré-cheia na embalagem exterior para proteger da luz.

Vaxneuvance deve ser administrado o mais brevemente possível após ser retirado do frigorífico.

No caso de excursões de temperatura temporárias, os dados de estabilidade indicam que Vaxneuvance é estável a temperaturas até 25 °C durante 48 horas.

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