

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Nome comercial:** A vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante)

**Nome genérico:** vacina vírus sincicial respiratório A e B (recombinante)

### APRESENTAÇÃO

A vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) pó liofilizado para solução injetável com diluente contém 120 mcg de vacina vírus sincicial respiratório A e B (recombinante), dose única de 0,5 mL após reconstituição, em embalagem com 1 frasco- ampola, 1 seringa preenchida com diluente, 1 adaptador e 1 agulha.

A vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) pó liofilizado para reconstituição com diluente contém 120 mcg de vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante), dose única de 0,5 mL após reconstituição, em embalagem com 10 frascos- ampola e 10 frascos-ampola com diluente.

### VIA DE ADMINISTRAÇÃO: VIA INTRAMUSCULAR

#### USO ADULTO

#### COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) 120 mcg, dose única (0,5 mL) contém:

Glicoproteína F do vírus sincicial respiratório (VSR) do subgrupo A estabilizada na conformação pré-fusão<sup>1</sup> .....60 mcg

Glicoproteína F do vírus sincicial respiratório (VSR) do subgrupo B estabilizada na conformação pré-fusão<sup>1</sup> .....60 mcg

Excipientes\* .....q.s.p.

<sup>1</sup> Produzida em células do ovário de hamster chinês por tecnologia de DNA recombinante.

\*Excipientes: trometamol, cloridrato de trometamol, sacarose, manitol, polissorbato 80, cloreto de sódio. Diluente: água para injeção.

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

A vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) é uma vacina indicada para:

- Prevenção da doença do trato respiratório inferior e da doença grave do trato respiratório inferior causada pelo vírus sincicial respiratório (VSR) em crianças desde o nascimento até os 6 meses de idade por imunização ativa em gestantes.
- Prevenção da doença do trato respiratório inferior causada pelo VSR em indivíduos com 60 anos de idade ou mais por imunização ativa.
- Prevenção, por meio de imunização ativa, de doenças do trato respiratório inferior causadas pelo VSR em indivíduos de 18 a 59 anos, desde que apresentem alto risco de desenvolver doença grave.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

### Eficácia clínica e segurança

#### Crianças do nascimento aos 6 meses de idade por imunização ativa em gestantes

O Estudo 1 (C3671008) foi um estudo de Fase 3, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia, a segurança e a imunogenicidade da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) na prevenção da doença do trato respiratório inferior com atendimento médico associada ao VSR em crianças nascidas de mulheres saudáveis vacinadas durante a gravidez e a segurança e a imunogenicidade em gestantes. Este foi um estudo global, incluindo locais de estudo em ambos os hemisférios Norte e Sul, e abrangeu várias temporadas do VSR. As participantes gestantes receberam uma dose única da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) ou placebo (proporção de 1:1) no segundo ou terceiro trimestre de gestação. A dose do antígeno F de pré-fusão do VSR na vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) foi de 120 mcg (60 mcg A e 60 mcg B). A necessidade de revacinação em gestações subsequentes não foi estabelecida.

A doença do trato respiratório inferior associada ao VSR foi definida como uma visita com atendimento médico por infecção por VSR confirmada por reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa (RT-PCR) com um ou mais dos seguintes sintomas respiratórios: respiração rápida, baixa saturação de oxigênio ( $SpO_2 < 95\%$ ) e tiragem intercostal. A doença grave do trato respiratório inferior associada ao VSR foi um subconjunto definido como o atendimento aos critérios de doença do trato respiratório inferior por VSR mais, pelo menos, uma das seguintes condições: respiração muito rápida, baixa saturação de oxigênio ( $SpO_2 < 93\%$ ), cânula nasal de alto fluxo ou ventilação mecânica, internação na UTI por >4 horas e/ou falha de resposta/inconsciente.

O estudo incluiu mulheres saudáveis com  $\leq 49$  anos de idade que estavam entre 24 e 36 semanas de gestação, com gestações únicas, não complicadas. No estudo, 3.711 participantes gestantes foram randomizadas para o grupo da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) e 3.709 para o grupo do placebo. As participantes gestantes consideradas de alto risco foram excluídas do estudo (IMC  $> 40 \text{ kg/m}^2$  antes da gravidez, gestações resultantes de fertilização *in vitro*, pré-eclâmpsia, eclâmpsia ou hipertensão gestacional descontrolada, anormalidades placentárias, polidrâmnios ou oligohidrâmnios, sangramento significativo ou transtorno de coagulação sanguínea, transtornos endócrinos instáveis, incluindo hipertireoidismo não tratado, hipotireoidismo não tratado ou transtornos não tratados de intolerância à glicose).

O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia da vacina (EV), definida como a redução do risco relativo do desfecho de prevenção da infecção do trato respiratório inferior pelo VSR em bebês no grupo da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) em comparação com o grupo do placebo, em crianças participantes nascidas de gestantes que receberam 1 dose da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante). Na análise primária, houve dois desfechos primários de eficácia avaliados em paralelo: doença grave do trato respiratório inferior por VSR com atendimento médico e doença do trato respiratório inferior por VSR com atendimento médico, ocorrendo dentro de 90/120/150/180 dias após o nascimento. Outros desfechos de eficácia incluíram doença do trato respiratório inferior com atendimento médico devido ao VSR em bebês até 360 dias após o nascimento, hospitalização devido ao VSR até 360 dias após o nascimento e doença do trato respiratório com atendimento médico devido ao VSR em bebês, ocorrendo dentro de 90/120/150/180 dias após o nascimento.

Os resultados da EV atenderam ao critério estatístico para sucesso (limite inferior do Intervalo de Confiança (IC)  $> 20\%$ ) na redução de doença grave do trato respiratório inferior com atendimento médico devido ao VSR, em todos os pontos de tempo ao longo de 180 dias. Os resultados da EV não atenderam ao critério

estatístico para sucesso (limite inferior do IC >20%) na redução de doença do trato respiratório inferior com atendimento médico devido ao VSR; no entanto, eficácia clinicamente significativa foi observada de 90 dias até 180 dias após o nascimento.

Os resultados da EV atenderam ao critério estatístico para sucesso (limite inferior do IC >0%) para doença do trato respiratório inferior por VSR com atendimento médico em bebês, em todos os pontos de tempo dentro de 210 a 360 dias após o nascimento e para hospitalização devido ao VSR em bebês em todos os pontos de tempo durante 180 dias; o critério estatístico para sucesso não foi atendido para hospitalização em 360 dias. A EV foi observada para doença do trato respiratório por VSR com atendimento médico, em todos os pontos de tempo até 180 dias após o nascimento.

As informações sobre a eficácia da vacina são apresentadas nas Tabelas 1 a 5.

**Tabela 1. Eficácia da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) contra doença grave do trato respiratório inferior com atendimento médico causada pelo VSR - bebês desde o nascimento até 6 meses de idade por imunização ativa em gestantes (Estudo 1)**

Período de tempo	vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) Número de casos N = 3495	Placebo Número de casos N = 3480	% de EV (IC) <sup>a</sup>
90 dias	6	33	81,8 (40,6; 96,3)
120 dias	12	46	73,9 (45,6; 88,8)
150 dias	16	55	70,9 (44,5; 85,9)
180 dias	19	62	69,4 (44,3; 84,1)

IC = intervalo de confiança; EV = eficácia da vacina

<sup>a</sup> IC de 99,5% em 90 dias; IC de 97,58% em intervalos posteriores

**Tabela 2. Eficácia da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) contra doença do trato respiratório inferior com atendimento médico causada pelo VSR - bebês desde o nascimento até 6 meses de idade por imunização ativa em gestantes (Estudo 1)**

Período de tempo	vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) Número de casos N = 3495	Placebo Número de casos N = 3480	% de EV (IC) <sup>a</sup>
90 dias	24	56	57,1 (14,7; 79,8)
120 dias	35	81	56,8 (31,2; 73,5)
150 dias	47	99	52,5 (28,7; 68,9)
180 dias	57	117	51,3 (29,4; 66,8)

IC = intervalo de confiança; EV = eficácia da vacina

<sup>a</sup> IC de 99,5% em 90 dias; IC de 97,58% em intervalos posteriores

Foi realizada uma análise *post-hoc* da EV por idade gestacional materna. Para casos graves de doença do trato respiratório inferior com atendimento médico ocorrendo em 180 dias, a EV foi de 57,2% (IC

95% 10,4; 80,9) para mulheres vacinadas no início da gravidez (24 a <30 semanas) e 78,1% (IC 95% 52,1; 91,2) para mulheres vacinadas mais tarde na janela elegível para gravidez (30 a 36 semanas). Para doença do trato respiratório inferior com atendimento médico ocorrendo dentro de 180 dias, a EV foi de 30,9% (IC 95% -14,4; 58,9) para mulheres vacinadas no início da gravidez (24 a <30 semanas) e 62,4% (IC 95% 41,6; 76,4) para mulheres vacinadas mais tarde na janela elegível para gravidez (30 a 36 semanas).

**Tabela 3. Eficácia da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) contra doença do trato respiratório inferior com atendimento médico causada pelo VSR - bebês desde o nascimento até 12 meses de idade por imunização ativa em gestantes (Estudo 1)**

Período de tempo	vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) Número de casos N = 3495	Placebo Número de casos N = 3480	% de EV (IC) <sup>a</sup>
210 dias	70	127	44,9 (17,9; 63,5)
240 dias	76	133	42,9 (16,1; 61,6)
270 dias	82	137	40,1 (13,0; 59,2)
360 dias	92	156	41,0 (16,2; 58,9)

IC = intervalo de confiança; EV = eficácia da vacina

<sup>a</sup> IC de 99,17%

**Tabela 4. Eficácia da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) contra hospitalização devido ao VSR - bebês desde o nascimento até 12 meses de idade por imunização ativa em gestantes (Estudo 1)**

Período de tempo	vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) Número de casos N = 3495	Placebo Número de casos N = 3480	% de EV (IC) <sup>a</sup>
90 dias	10	31	67,7 (15,9; 89,5)
120 dias	15	37	59,5 (8,3; 83,7)
150 dias	17	39	56,4 (5,2; 81,5)
180 dias	19	44	56,8 (10,1; 80,7)
360 dias	38	57	33,3 (-17,6; 62,9)

IC = intervalo de confiança; EV = eficácia da vacina

<sup>a</sup> IC de 99,17%

**Tabela 5. Eficácia da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) contra doença do trato respiratório com atendimento médico causada pelo VSR - bebês desde o nascimento até 6 meses de idade por imunização ativa em gestantes (Estudo 1)**

Período de tempo	vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante)	Placebo Número de casos N = 3480	% de EV (IC) <sup>a</sup>
------------------	---	----------------------------------	---------------------------

	Número de casos N = 3495		
90 dias	67	110	39,1 (16,7; 55,7)
120 dias	98	160	38,7 (20,8; 52,9)
150 dias	126	209	39,7 (24,4; 52,1)
180 dias	157	253	37,9 (24,0; 49,5)

IC = intervalo de confiança; EV = eficácia da vacina

<sup>a</sup> IC de 95%

### Indivíduos com 18 anos ou mais por imunização

#### ativa Indivíduos com 60 anos de idade ou mais

O Estudo 2 (C3671013) foi um estudo de fase 3, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia, imunogenicidade e segurança da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) na prevenção da doença do trato respiratório inferior associada ao VSR em indivíduos com 60 anos de idade ou mais durante a primeira temporada de VSR e a eficácia de longo prazo e imunogenicidade da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) em duas temporadas do VSR. A necessidade de revacinação com uma dose subsequente da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) não foi estabelecida.

A doença aguda do trato respiratório associada ao VSR foi definida como doença associada ao VSR confirmada por RT-PCR com um ou mais dos seguintes sintomas respiratórios dentro de 7 dias após o início dos sintomas e com duração de mais de 1 dia durante a mesma doença: dor de garganta nova ou aumentada, congestão nasal, coriza nasal, tosse, sibilos, produção de escarro ou falta de ar.

A doença do trato respiratório inferior associada ao VSR foi definida como doença associada ao VSR confirmada por RT-PCR com dois ou mais, ou três ou mais, dos seguintes sintomas respiratórios dentro de 7 dias após o início dos sintomas e com duração de mais de 1 dia durante o mesmo episódio: tosse nova ou aumentada, sibilos, produção de escarro, falta de ar ou taquipneia ( $\geq 25$  respirações/minuto ou aumento de 15% em relação ao valor basal de repouso). A doença grave do trato respiratório inferior associada ao VSR foi definida como o cumprimento dos critérios de doença do trato respiratório inferior associada ao VSR mais, pelo menos, uma das seguintes condições: hospitalização devido à doença do trato respiratório inferior associada ao VSR, suplementação de oxigênio ou ventilação mecânica nova ou aumentada, incluindo pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP).

O nível de dose do antígeno F de pré-fusão do VSR na vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) para este estudo foi de 120 microgramas (60 mcg A e 60 mcg B). Os participantes foram randomizados (1:1) para receber a vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) (n=18.487) ou placebo (n=18.479). Os indivíduos foram estratificados por idade, 60-69 anos (63%), 70-79 anos (32%) e  $\geq 80$  anos (6%). Foram incluídos adultos saudáveis e adultos com doenças crônicas estáveis. Os participantes (16%) apresentavam condições cardiopulmonares crônicas estáveis, como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), asma ou insuficiência cardíaca congestiva (ICC).

O objetivo primário foi avaliar a eficácia da vacina (EV), definida como a redução do risco relativo do primeiro episódio de doença do trato respiratório inferior associada ao VSR no grupo da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) em comparação com o grupo de placebo na primeira temporada do VSR. Os objetivos secundários foram a avaliação da EV, definida como a redução do risco relativo do primeiro episódio da doença grave do trato respiratório inferior associada ao VSR e da doença respiratória aguda no grupo da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) em comparação com o grupo de placebo na primeira temporada do VSR. Outros desfechos de eficácia

incluem a eficácia da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) na prevenção da doença do trato respiratório inferior associada ao VSR e da doença respiratória aguda em duas temporadas do VSR após a vacinação.

O estudo cumpriu os objetivos primários de redução dos casos de doenças do trato respiratório inferior por VSR com  $\geq 2$  sintomas e dos casos de doenças do trato respiratório inferior por VSR com  $\geq 3$  sintomas.

As informações sobre a eficácia da vacina no final da primeira e segunda temporadas do VSR e combinadas nas duas temporadas de VSR, são apresentadas na Tabela 6. A eficácia da vacina é mantida durante duas temporadas de VSR.

**Tabela 6. Eficácia da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) contra a doença por VSR - imunização ativa de indivíduos com 60 anos ou mais (Estudo 2)**

<b>Desfecho de eficácia</b>	<b>vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) Número de casos</b>	<b>Placebo Número de casos</b>	<b>% de EV (IC 95%)</b>
<b>Primeira temporada VSR</b>	<b>N=18.058</b>	<b>N=18.076</b>	
Primeiro episódio de doença respiratória aguda associada ao VSR <sup>a</sup>	37	98	62,2 (44,4; 74,9)
Primeiro episódio de doença do trato respiratório inferior associada ao VSR com $\geq 2$ sintomas <sup>b</sup>	15	43	65,1 (35,9; 82,0)
Primeiro episódio de doença do trato respiratório inferior associada ao VSR com $\geq 3$ sintomas <sup>c</sup>	2	18	88,9 (53,6; 98,7)
<b>Segunda temporada VSR<sup>a</sup></b>	<b>N=16.164</b>	<b>N=16.059</b>	
Primeiro episódio de doença respiratória aguda associada ao VSR	149	236	36,9 (22,2, 48,9)
Primeiro episódio de doença do trato respiratório inferior associada ao VSR com $\geq 2$ sintomas	39	88	55,7 (34,7, 70,4)
Primeiro episódio de doença do trato respiratório inferior associada ao VSR com $\geq 3$ sintomas	8	36	77,8 (51,4, 91,1)
<b>Em 2 temporadas VSR<sup>a, b</sup></b>	<b>N=18.050</b>	<b>N=18.074</b>	
Primeiro episódio de doença respiratória aguda associada ao VSR	186	334	44,3 (33,2, 53,7)
Primeiro episódio de doença do trato respiratório inferior associada ao VSR com $\geq 2$ sintomas	54	131	58,8 (43,0, 70,6)

Primeiro episódio de doença do trato respiratório inferior associada ao VSR com $\geq 3$ sintomas	10	54	81,5 (63,3, 91,6)
---	----	----	----------------------

IC – Intervalo de confiança; VSR – vírus sincicial respiratório; EV – eficácia da vacina

<sup>a</sup> Análise exploratória

<sup>b</sup> Temporadas VSR 1 e 2 combinadas

No fim da segunda temporada do VSR, as análises dos subgrupos de EV por idade, condições subjacentes significativas pré-especificadas e subgrupos de VSR A e VSR B em receptores da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) foram consistentes com as principais análises e apoiam uma EV consistente em diferentes grupos etários e de risco.

**Tabela 7. Análise da eficácia da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) contra a doença por VSR por subgrupo - imunização ativa de indivíduos com 60 anos ou mais (Estudo 2)**

Desfecho de eficácia	Subgrupo	vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) Número de casos	Placebo Número de casos	EV (%) (IC 95%)
<b>Primeira temporada VSR</b>				
Primeiro episódio de doença respiratória aguda associada ao VSR	Idade 60-69 anos	25/11.305	68/11.351	63,2 (41,1, 77,7)
	Idade 70-79 anos	9/5.750	22/5.742	59,1 (7,6, 83,4)
	Idade ≥80 anos	3/995	8/981	62,5 (-56,2, 93,6)
	Com ≥1 condição subjacente significativa	16/9.387	47/9.448	66,0 (38,9, 82,0)
	VSR subgrupo A	11/18.050	35/18.074	68,6 (36,8, 85,6)
	VSR subgrupo B	26/18.050	63/18.074	58,7 (33,9, 74,9)
	Primeiro episódio de doença do trato respiratório inferior associada ao VSR com ≥2 sintomas	Idade 60-69 anos	10/11.305	25/11.351
Idade 70-79 anos		4/5.750	12/5.742	66,7 (-10,0, 92,2)
Idade ≥80 anos		1/995	6/981	83,3 (-37,4, 99,6)
Com ≥1 condição subjacente significativa		8/9.377	22/9.432	63,6 (15,2, 86,0)
VSR subgrupo A		3/18.050	16/18.074	81,3 (34,5, 96,5)
VSR subgrupo B		12/18.050	26/18.074	53,8 (5,2, 78,8)
Primeiro episódio de doença do trato respiratório inferior associada ao VSR com ≥3 sintomas		Idade 60-69 anos	2/11.305	11/11.351
	Idade 70-79 anos	0/5.750	4/5.742	100 (-51,5, 100,0)
	Idade ≥80 anos	0/995	3/981	100 (-142,0, 100,0)
	Com ≥1 condição subjacente significativa	2/9.377	11/9.432	81,8 (16,7, 98,0)
	VSR subgrupo A	1/18.050	5/18.074	80,0 (-78,7, 99,6)
	VSR subgrupo B	1/18.050	12/18.074	91,7 (43,7, 99,8)
	<b>Segunda temporada VSR</b>			
Primeiro episódio de doença respiratória aguda associada ao VSR	Idade 60-69 anos	101/10.222	161/10.196	37,3 (19,0, 51,6)
	Idade 70-79 anos	41/5.111	67/5.056	38,8 (8,4, 59,6)
	Idade ≥80 anos	7/831	8/807	12,5 (-176,1, 73,0)
	Com ≥1 condição subjacente significativa	74/8.415	122/8.399	39,3 (18,4, 55,2)
	VSR subgrupo A	106/16.164	175/16.059	39,4 (22,5, 52,9)
	VSR subgrupo B	43/16.164	64/16.059	32,8 (-0,4, 55,4)
	Primeiro episódio de doença do trato respiratório inferior associada ao VSR com ≥2 sintomas	Idade 60-69 anos	24/10.222	55/10.196
Idade 70-79 anos		11/5.111	28/5.056	60,7 (18,6, 82,4)
Idade ≥80 anos		4/831	5/807	20,0 (-271,7, 84,1)
Com ≥1 condição subjacente significativa		28/8.415	49/8.399	42,9 (7,3, 65,4)
VSR subgrupo A		24/16.164	64/16.059	62,5 (39,2, 77,6)
VSR subgrupo B		14/16.164	26/16.059	46,2 (-7,0, 74,0)

Primeiro episódio de doença do trato respiratório inferior associada ao VSR com $\geq 3$ sintomas	Idade 60-69 anos	5/10.222	27/10.196	81,5 (51,2, 94,4)
	Idade 70-79 anos	3/5.111	7/5.056	57,1 (-87,7, 92,8)
	Idade $\geq 80$ anos	0/831	2/807	100,0 (-432,5, 100,0)
	Com $\geq 1$ condição subjacente significativa	7/8.415	23/8.399	69,6 (26,7, 89,0)
	VSR subgrupo A	5/16.164	26/16.059	80,8 (49,1, 94,2)
	VSR subgrupo B	2/16.164	10/16.059	80,0 (6,1, 97,9)
<b>Em 2 temporadas de VSR<sup>b</sup></b>				
Primeiro episódio de doença respiratória aguda associada	Idade 60-69 anos	126/11.305	229/11.351	45,0 (31,3, 56,1)
	Idade 70-79 anos	50/5.750	89/5.742	43,8 (19,7, 61,1)
	Idade $\geq 80$ anos	10/995	16/981	37,5 (-46,5, 74,6)
	Com $\geq 1$ condição subjacente significativa	90/9.387	169/9.448	46,7 (30,8, 59,2)
<b>Desfecho de eficácia</b>	<b>Subgrupo</b>	<b>vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante)</b>	<b>Placebo</b>	<b>EV (%) (IC 95%)</b>
ao VSR	VSR subgrupo A	117/18.050	210	44,3 (29,8, 55,9)
	VSR subgrupo B	69	127	45,7 (26,6, 60,1)
Primeiro episódio de doença do trato respiratório inferior associada ao VSR com $\geq 2$ sintomas	Idade 60-69 anos	34/11.305	80/11.351	57,5 (35,8, 72,4)
	Idade 70-79 anos	15/5.750	40/5.742	62,5 (30,6, 80,8)
	Idade $\geq 80$ anos	5/995	11/981	54,5 (-41,9, 87,6)
	Com $\geq 1$ condição subjacente significativa	36/9.387	71/9.448	49,3 (23,2, 67,0)
	VSR subgrupo A	27/18.050	80/18.074	66,3 (47,2, 79,0)
	VSR subgrupo B	26/18.050	52/18.074	50,0 (18,5, 70,0)
Primeiro episódio de doença do trato respiratório inferior associada ao VSR com $\geq 3$ sintomas	Idade 60-69 anos	7/11.305	38/11.351	81,6 (58,2, 93,1)
	Idade 70-79 anos	3/5.750	11/5.742	72,7 (-3,2, 95,1)
	Idade $\geq 80$ anos	0/995	5/981	100,0 (-9,1, 100,0)
	Com $\geq 1$ condição subjacente significativa	9/9.387	34/9.448	73,5 (43,6, 88,8)
	VSR subgrupo A	6/18.050	31/18.074	80,6 (52,9, 93,4)
	VSR subgrupo B	3/18.050	22/18.074	86,4 (54,6, 97,4)

CI – Intervalo de confiança; VSR – vírus sincicial respiratório; EV – eficácia da vacina

<sup>a</sup> Análise exploratória

<sup>b</sup> Temporadas 1 e 2 do VSR combinadas

No Estudo 2, três participantes do grupo vacinam do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) apresentaram eventos adversos graves, dois casos de variantes da síndrome de Guillain-Barré (polineuropatia desmielinizante idiopática crônica relatada 7 dias após a vacinação e síndrome de Miller

Fisher relatada 8 dias após a vacinação) e um caso de hipersensibilidade relatado 8 horas após a vacinação. As informações disponíveis são insuficientes para determinar uma relação causal entre a vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) e a síndrome de Guillain-Barré.

### Indivíduos de 18 a 59 anos de idade

A não inferioridade dos objetivos primários de imunogenicidade foi alcançada, demonstrando a eficácia da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) no grupo de alto risco de 18 a 59 anos de idade. A imunogenicidade foi semelhante naqueles de alto risco e em participantes saudáveis em outros estudos clínicos semelhantes.

O Estudo 3 (C3671023 Subestudo A) foi um estudo de Fase 3, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e imunogenicidade da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) em indivíduos de 18 a 59 anos de idade considerados de alto risco de desenvolver doença grave do trato respiratório inferior causada por VSR. O Estudo 3 incluiu indivíduos com doenças pulmonares crônicas (incluindo asma), cardiovasculares (excluindo hipertensão isolada), renais, hepáticas, neurológicas, hematológicas ou metabólicas (incluindo diabetes *mellitus* e hiper/hipotireoidismo). Os participantes foram randomizados (2:1) para receber uma dose única da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) (n=437) ou placebo (n=217).

Os critérios de não inferioridade foram atendidos para indivíduos de alto risco de 18 a 59 anos de idade em comparação com indivíduos  $\geq 60$  anos de idade para a proporção de títulos médios geométricos (GMTs) neutralizantes de VSR pelos limites inferiores dos ICs bilaterais de 95%  $>0,667$  (1,5 vezes a margem de não inferioridade) e para a diferença nas taxas de resposta sorológica pelos limites inferiores dos ICs bilaterais de 95%  $>-10\%$  para VSR A e VSR B.

**Tabela 8. Comparação de GMTs de títulos neutralizantes de VSR ajustados ao modelo 1 mês após a vacinação com vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante), 18 a 59 anos de idade de alto risco (Estudo 3) versus 60 anos ou mais (Estudo 2)**

	Grupo populacional e GMT ajustados pela ANCOVA				Comparaçã o ANCOVA
	Estudo 3 18-59 anos de idade em alto risco		Estudo 2 $\geq 60$ anos		
Subgrupo s VSR	n	GMT ajustado (IC de 95%)	n	GMT ajustado (IC de 95%)	GMR ajustado (IC de 95%)
<b>A</b>	435	41097 (37986; 44463)	408	26225 (24143; 28486)	1,57 (1,396; 1,759)
<b>B</b>	437	37416 (34278; 40842)	408	24680 (22504; 27065)	1,52 (1,333; 1,725)

ANCOVA – análise de covariância; IC – intervalo de confiança; GMR – razão média geométrica; GMT – título médio geométrico

**Tabela 9. Comparação de GMTs das taxas de resposta sorológica de títulos neutralizantes de VSR 1 mês após a vacinação com vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante), 18 a 59 anos de idade de alto risco (Estudo 3) versus 60 anos ou mais (Estudo 2)**

	Grupo populacional				Comparação
	Estudo 3 18-59 anos de idade em alto risco		Estudo 2 $\geq 60$ anos		
Subgrupo s	n/N (%)	IC de 95%	n/N (%)	IC de 95%	Diferença (IC de 95%)

de VSR					
<b>A</b>	405/435 (93)	90,3; 95,3	359/408 (88)	84,4; 91,0	5,1 (1,2; 9,2)
<b>B</b>	408/437 (93)	90,6; 95,5	347/408 (85)	81,2; 88,4	8,3 (4,2; 12,6)

IC – Intervalo de confiança; GMT – título médio geométrico

Os seguintes critérios de elegibilidade foram estabelecidos para selecionar indivíduos para os quais a participação no estudo foi considerada apropriada.

#### **Crítérios de inclusão:**

Os participantes eram elegíveis para serem incluídos no estudo somente se todos os critérios de inclusão estivessem de acordo com o preconizado:

#### **Idade e sexo**

1. Participantes  $\geq 18$  a  $< 60$  anos de idade na randomização do estudo.

#### **Tipo de participante e características da doença:**

- Expectativa de vida  $\geq 12$  meses (365 dias) na opinião do pesquisador no momento da randomização.
- Participantes que estivessem dispostos e fossem capazes de cumprir todas as visitas programadas, plano de vacinação, considerações de estilo de vida e outros procedimentos do estudo.
- Participantes considerados de alto risco de doença por VSR em virtude do seguinte:
  - Adultos com distúrbios pulmonares crônicos (incluindo asma), cardiovasculares (excluindo hipertensão isolada), renais, hepáticos, neurológicos, hematológicos ou metabólicos (incluindo diabetes mellitus).

Condições médicas crônicas para este subestudo são definidas como:

- Duração maior que 6 meses.
- Doença estável que não requer uma mudança significativa na terapia nas 6 semanas anteriores ou hospitalização por agravamento da doença dentro de 12 semanas antes do recebimento da intervenção do estudo.
- Requer acompanhamento médico regular ou medicação contínua ou hospitalização no ano anterior.

Grupos adicionais de alto risco incluem:

- Residentes de casas de repouso e outras instalações de cuidados de longa permanência.

#### **Crítérios de exclusão:**

Os participantes foram excluídos do estudo se algum dos seguintes critérios se aplicasse:

#### **Condições médicas:**

- Diátese hemorrágica ou condição associada a sangramento prolongado que, na opinião do investigador, contraindicaria a injeção intramuscular.
- Histórico de reação adversa grave associada a uma vacina e/ou reação alérgica grave (por exemplo, anafilaxia) a qualquer componente da(s) intervenção(ões) do estudo ou qualquer vacina relacionada.
- Participantes que não tivessem massa muscular deltoide adequada para permitir a vacinação intramuscular, na opinião do investigador.
- Distúrbio crônico grave, incluindo malignidade metastática, doença renal em estágio terminal com ou sem diálise, doença cardíaca clinicamente instável ou qualquer outro distúrbio que, na opinião do investigador, excluísse o participante da inclusão no estudo.
- Pacientes imunocomprometidos com imunodeficiência conhecida ou suspeita, conforme determinado pelo histórico e/ou exame laboratorial/físico.
- Outra condição médica ou psiquiátrica, incluindo ideação/comportamento suicida recente (no último

ano) ou ativo ou anormalidade laboratorial que pudesse aumentar o risco de participação no estudo ou, no julgamento do investigador, tornar o participante inapropriado para o estudo.

**Terapia prévia/concomitante:**

7. Pacientes que recebessem tratamento sistêmico crônico com terapia imunossupressora, incluindo agentes citotóxicos, anticorpos monoclonais imunossupressores, corticosteroides sistêmicos ou radioterapia, por exemplo, para câncer ou doença autoimune, 60 dias antes da administração da intervenção do estudo ou com recebimento planejado durante todo o estudo.

**Observação:** Corticosteroides sistêmicos são definidos como aqueles administrados por  $\geq 14$  dias em uma dose de  $\geq 20$  mg/dia de prednisona ou equivalente (por exemplo, para câncer ou doença autoimune) ou recebimento planejado durante todo o estudo. Corticosteroides sistêmicos administrados em uma dose de  $< 20$  mg/dia de prednisona ou equivalente eram permitidos. Corticosteroides inalatórios/nebulizados, intra-articulares, intrabursais ou tópicos (pele, olhos ou ouvidos) eram permitidos.

8. Recebimento de produtos sanguíneos/plasmáticos ou imunoglobulina dentro de 60 dias antes da administração da intervenção do estudo ou com recebimento planejado desses medicamentos antes da coleta de sangue final.

**Observação:** Anticorpos monoclonais com mecanismos de ação direcionados usados no tratamento de doenças crônicas (por exemplo, enxaquecas, osteoporose) eram permitidos, desde que não atendessem ao critério de exclusão 7.

9. Vacinação prévia com qualquer vacina VSR licenciada ou experimental ou com recebimento planejado durante a participação no estudo.

**Experiência prévia/simultânea em estudo clínico:**

10. Participação em outros estudos envolvendo um produto investigacional dentro de 28 dias antes do consentimento e/ou durante e incluindo a visita de acompanhamento de 6 meses.

**Observação:** Este critério não se aplicava a indivíduos que estivessem participando de um período de acompanhamento para outro estudo envolvendo uma intervenção de estudo que fosse um medicamento ou vacina investigacional, se o recebimento da última dose foi pelo menos 6 meses antes do consentimento para este estudo e não houvesse nenhuma dosagem adicional prevista do estudo anterior durante a participação do indivíduo neste estudo.

**Outros critérios de exclusão:**

11. Equipe local do investigador diretamente envolvida na condução do estudo e seus familiares, equipe local supervisionada de outra forma pelo investigador, funcionários do patrocinador e delegado do patrocinador diretamente envolvidos na condução do estudo e seus familiares.

**Imunogenicidade em indivíduos com 60 anos de idade ou mais no Estudo 2**

**Primeira temporada VSR**

Uma dose única da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) produziu respostas neutralizantes fortes contra VSR A e VSR B em 1 mês após a vacinação. No grupo da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) (n= 534), os aumentos da média geométrica (GMFRs) de títulos neutralizantes (NTs) para VSR A, VSR B e VSR A/B combinados foram de 11,6, 12,7 e 12,1, respectivamente.

As análises de subgrupos por idade e grupos de alto risco pré-especificados em recebedores da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) foram consistentes com as principais análises e corroboram a eficácia consistente da vacina observada em diferentes grupos etários e de risco. Os

GMFRs de títulos neutralizantes para VSR A, VSR B e VSR A/B combinados foram de 11,4, 12,6 e 12,0, respectivamente, no grupo etário de 60 a 69 anos, 12,1, 12,8 e 12,4 no grupo etário de 70 a 79 anos e 11,2, 15,2 e 13,0 no grupo etário com  $\geq 80$  anos. Os GMFRs de NTs para VSR A, VSR B e VSR A/B combinados foram 12,3, 13,8 e 13,0, respectivamente, nos recebedores com  $>1$  condição subjacente significativa.

### **Imunogenicidade em indivíduos imunocomprometidos com 18 anos de idade ou mais**

O Estudo 4 (C3671023 Subestudo B) foi um estudo de Fase 3, de braço único, aberto e multicêntrico para avaliar a segurança e imunogenicidade da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) em indivíduos imunocomprometidos com  $\geq 18$  anos de idade. Os participantes tinham histórico de transplante de órgão sólido (rím, fígado, pulmão ou coração) pelo menos 3 meses antes da randomização; doença renal em estágio terminal e em hemodiálise; distúrbios inflamatórios autoimunes com terapia imunomoduladora ativa; ou câncer de pulmão de células não pequenas avançado e recebendo terapia imunomoduladora ativa. Os participantes receberam 2 doses da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) com um intervalo de 1 mês.

Uma dose única da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) foi suficiente para provocar respostas neutralizantes robustas aproximadamente 8 ou 9 vezes acima da linha de base contra VSR A e VSR B em participantes  $\geq 18$  anos de idade com condições de imunocomprometimento ( $n=188$ ). As respostas não aumentaram ainda mais com uma segunda dose da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) 1 mês após a primeira dose.

### **Referências**

1. C3671008. A Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of RSVpreF in Infants Born to Women Vaccinated During Pregnancy. Clinical Trials: NCT04424316.
2. C3671013. A Study to Assess the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of RSVpreF in Adults at High Risk of Severe RSV Disease. Clinical Trials: NCT05842967.
3. Walsh EE, Pérez Marc G, Falsey AR, Jiang Q, Eiras D, Patton M, Polack FP, Llapur C, Doreski PA, Zareba AM, Ilangovan K, Rämetsä M, Fukushima Y, Hussen N, Bont LJ, Cardona J, DeHaan E, Mikati T, Shah RN, Schneider K, Cooper D, Koury K, Lino MM, Anderson AS, Jansen KU, Swanson KA, Gruber WC, Schmoele- Thoma B, Gurtman A. RENOIR Trial - RSVpreF Vaccine Efficacy over Two Seasons. *N Engl J Med.* 2024 Oct 17;391(15):1459-1460. doi: 10.1056/NEJMc2311560. PMID: 39413383.

## **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

### **Propriedades Farmacodinâmicas**

#### **Mecanismo de ação**

A vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) é uma formulação bivalente contendo dois antígenos de glicoproteínas F recombinantes do VSR, estabilizados na conformação de pré-fusão, cada um representando os dois principais subgrupos de vírus: VSR A e VSR B. A proteína F do VSR pode existir em duas formas antigênicamente distintas: pré-fusão e pós-fusão. Diferente da pós-fusão F, a pré-fusão F é a forma ativa da proteína e é capaz de mediar a fusão de membranas celulares do vírus e do hospedeiro durante a entrada da célula. Portanto, a proteína F pré-fusão é o principal alvo dos anticorpos neutralizadores mais potentes que bloqueiam a infecção por VSR. Os anticorpos neutralizantes séricos mais elevados estão associados a um risco reduzido de doença. Após a administração intramuscular, os antígenos da vacina geram uma resposta imune, que protege contra a doença do trato respiratório inferior associada ao VSR.

Em gestantes, a ação dos anticorpos neutralizantes que conferem proteção é mediada por meio da

transferência passiva desses anticorpos da mãe para o bebê. Adultos com 18 anos de idade ou mais estão protegidos pela imunização ativa.

#### **Propriedades farmacocinéticas**

Não aplicável.

#### **Dados de segurança pré-clínicos**

Dados não clínicos não revelaram qualquer risco especial para humanos com base nos estudos convencionais de toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento.

#### **Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento**

Um único estudo foi conduzido para avaliar os efeitos potenciais da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) sobre a fertilidade e o desenvolvimento embrionário/fetal em coelhas brancas fêmeas da Nova Zelândia e sobre o desenvolvimento *in utero* e pós-natal da prole. Coelho F0 receberam 4 doses intramusculares da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) (2 vezes a dose recomendada para humanos, 2 vezes antes do acasalamento e 2 vezes durante a gestação). Não houve indicação de toxicidade sistêmica materna nem efeitos relacionados ao desempenho no acasalamento ou fertilidade em coelhas fêmeas, ou na sobrevivência embriofetal ou pós-natal, crescimento ou desenvolvimento na prole F1.

### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

A vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) é contraindicada nos casos de hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer componente da vacina (consultar COMPOSIÇÃO).

### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

#### **Síndrome de Guillain-Barré**

A síndrome de Guillain-Barré foi relatada raramente após a vacinação com a vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) em indivíduos  $\geq 60$  anos de idade.

Os profissionais de saúde devem estar alertas aos sinais e sintomas da síndrome de Guillain-Barré para garantir o diagnóstico correto, a fim de iniciar cuidados de suporte e tratamento adequados e descartar outras causas.

#### **Hipersensibilidade e anafilaxia**

O tratamento médico e a supervisão sempre devem estar prontamente disponíveis no caso de um evento anafilático raro após a administração da vacina. É recomendada a observação do indivíduo vacinado por pelo menos 15 minutos após a vacinação.

#### **Trombocitopenia e transtornos de coagulação**

A vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) deve ser administrada com cautela em indivíduos com trombocitopenia ou qualquer transtorno de coagulação, pois pode ocorrer sangramento após a administração intramuscular nesses indivíduos.

#### **Doença concomitante**

A vacinação com a vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) deve ser adiada em indivíduos com doença febril aguda. No entanto, a presença de uma infecção menor, como um resfriado, não deve resultar no adiamento da vacinação.

#### **Reações relacionadas à ansiedade**

Reações relacionadas à ansiedade, incluindo reações vasovagais (síncope), hiperventilação ou reações relacionadas ao estresse podem ocorrer em associação com vacinação como uma resposta psicogênica à

agulha da injeção. É importante que os procedimentos estejam em vigor para evitar lesões decorrentes de desmaios.

### **Indivíduos imunocomprometidos**

Indivíduos imunocomprometidos, incluindo aqueles que recebem terapia imunossupressora, podem apresentar diminuição da resposta imune à vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante). Os dados disponíveis estão incluídos nos itens 9. Reações Adversas e 2. Resultados de Eficácia.

### **A resposta imunológica à vacina pode ser alterada se o paciente estiver sob tratamento**

#### **imunossupressor. Indivíduos com menos de 24 semanas de gestação**

A vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) não foi estudada em mulheres gestantes com menos de 24 semanas de gestação. Dado que a proteção do bebê contra o VSR depende da transferência de anticorpos maternos através da placenta, a vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) deve ser administrada entre as 24 e as 36 semanas de gestação (vide item 8. Posologia e Modo de usar).

### **Limitações da efetividade da vacina**

Como com qualquer vacina, a vacinação com a vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) pode não proteger todos os vacinados.

### **Rastreabilidade**

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

### **Fertilidade, gravidez e lactação**

#### **Fertilidade**

Não há dados em humanos sobre o efeito da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) na fertilidade.

Estudos em animais não indicaram efeitos nocivos diretos ou indiretos relacionados à fertilidade das fêmeas (vide item 3. Características Farmacológicas - Dados de segurança pré-clínicos).

#### **Gravidez**

Uma grande quantidade de dados sobre mulheres gestantes (mais de 4.000 desfechos expostos) não indica malformações nem toxicidade fetal/neonatal.

#### **Risco Potencial de Nascimento Prematuro**

Um desequilíbrio numérico em nascimentos prematuros em receptores da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) foi observado em comparação com receptores de placebo em dois estudos clínicos (vide item 9. Reações Adversas). Os dados disponíveis são insuficientes para estabelecer ou excluir uma relação causal entre nascimento prematuro e a vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante). As gestantes com risco aumentado de parto prematuro foram geralmente excluídas dos estudos clínicos da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante).

**A vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) é um medicamento classificado na categoria A de risco de gravidez.**

**Este medicamento pode ser utilizado durante a gravidez desde que sob prescrição médica ou do cirurgião- dentista.**

### **Lactação**

Não se sabe se a vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) é excretada no leite humano. Nenhum efeito adverso da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) foi demonstrado em recém-nascidos amamentados por mães vacinadas.

### **Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.**

**O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.**

### **Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas**

A vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) não influencia (ou tem influência desprezível) na capacidade de dirigir e operar máquinas.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

A vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) pode ser administrada concomitantemente com a vacina influenza sazonal (QIV, antígeno de superfície, inativado, com adjuvante). Num estudo aleatorizado em adultos com 65 anos de idade ou mais, foram cumpridos os critérios de não inferioridade das respostas imunológicas no grupo de administração concomitante versus o grupo de administração separada. No entanto, foram observados títulos de neutralização do VSR A e B numericamente mais baixos e títulos de inibição da hemaglutinação da gripe A e B numericamente mais baixos quando a vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) e a vacina influenza sazonal com adjuvante inativado foram coadministrados do que quando foram administrados separadamente. A relevância clínica deste achado é desconhecida.

A vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) pode ser administrada concomitantemente com a vacina de mRNA COVID-19, com ou sem vacina de alta dose contra influenza administrada concomitantemente, com base nos dados de um estudo em adultos com 65 anos de idade ou mais. A não inferioridade imunológica foi demonstrada para a administração concomitante da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) e vacina de mRNA COVID-19 em comparação com a administração individual. Os títulos neutralizantes (NT) de VSR A e VSR B e ambas as cepas SARS-CoV-2 Ômicron BA.4/BA.5 e cepa de referência atenderam ao critério de não inferioridade predefinido. A não inferioridade imunológica também foi demonstrada para a administração concomitante da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) vacina de mRNA COVID-19 e vacina de alta dose contra influenza em comparação com a administração individual. Nessa análise, todos os antígenos, incluindo NTs de VSR A e VSR B, ambas as cepas SARS-COV-2 Ômicron BA.4/BA.5 e cepa de referência, e cada um dos quatro títulos de inibição de hemaglutinação (HAI) específicos de cepa atenderam ao critério de não inferioridade predefinido.

A vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) pode ser administrada concomitantemente com a vacina contra a gripe sazonal (dose padrão com adjuvante ou dose alta sem adjuvante), com base nos dados de um estudo em adultos com 65 anos de idade ou mais, no qual Abrysvo<sup>®</sup> foi administrada concomitantemente com uma vacina quadrivalente contra a gripe adjuvante inativada (QIV) e o estudo acima com vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante), Cominarty<sup>®</sup> e vacina contra a gripe de dose alta.

É recomendado um intervalo mínimo de duas semanas entre a administração da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) e a administração de uma vacina contra tétano, difteria e coqueluche acelular (**dTpa**). Não houve preocupações de segurança quando a vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) foi coadministrada com **dTpa** em mulheres saudáveis não gestantes. As respostas imunológicas ao VSR A, VSR B, difteria e tétano na administração concomitante não foram inferiores às respostas imunológicas

### **Incompatibilidade**

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

Se a vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) for administrada ao mesmo tempo que outra vacina injetável, as vacinas sempre devem ser administradas em locais de injeção diferentes.

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

A vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) deve ser armazenada em geladeira (de 2 °C a 8 °C) e pode ser utilizada por 36 meses a partir da data de fabricação.

Não congelar. Descartar se o produto for congelado. Manter na embalagem original.

### **Após reconstituição:**

A vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) deve ser administrada imediatamente após o preparo. Caso não seja possível, o produto reconstituído pode ser armazenado sob refrigeração (de 2 °C a 8 °C) ou em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C) por até 4 horas. O produto reconstituído não utilizado em até 4 horas deve ser descartado. Não congelar.

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

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

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

**Características físicas e organolépticas:** O pó ou massa é branco. O diluente é um líquido límpido e incolor.

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

### **Posologia**

#### **Imunização de gestantes**

A vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) é administrada em dose única (0,5 mL) no segundo ou terceiro trimestre da gestação (24-36 semanas).

#### **Indivíduos com 18 anos de idade ou mais**

A vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) é administrada em dose única (0,5 mL).

#### **População pediátrica**

A segurança e a eficácia da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) em crianças (desde recém-nascidos a pessoas com menos de 18 anos de idade) por imunização ativa ainda não foram estabelecidas. Os dados disponíveis sobre adolescentes gestantes e seus lactentes são limitados.

### **Método de administração**

A vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) é apenas para injeção intramuscular, preferencialmente na região do deltoide do braço.

A vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) não deve ser administrada por via intravascular, intradérmica ou subcutânea.

Não misture a vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) com outras vacinas/medicamentos na mesma seringa.

Para obter instruções sobre reconstituição e manuseio do medicamento antes da administração, vide subitem “Precauções especiais para descarte e manuseio”.

### Precauções especiais para descarte e manuseio

#### Para uso do frasco da vacina VSR, seringa preenchida de diluente e adaptador de frasco-ampola

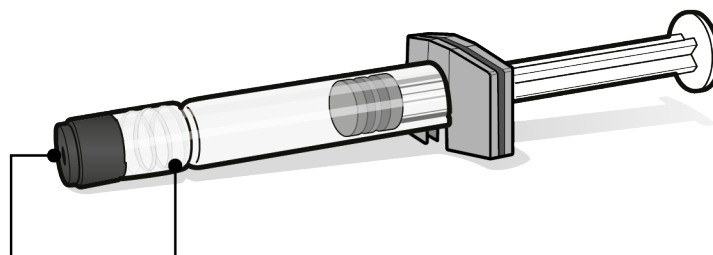
A vacina liofilizada (pó) deve ser reconstituída apenas com o diluente fornecido e utilizando o adaptador de frasco-ampola.

#### Preparação para administração

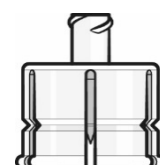
Frasco-ampola  
contendo vacina  
VSR liofilizada



Seringa contendo diluente



Adaptador  
de frasco-  
ampola

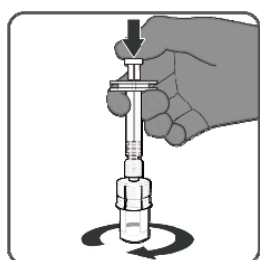


Tampa da seringa    Adaptador Luer Lock



#### Passo 1. Anexe o adaptador do frasco-ampola

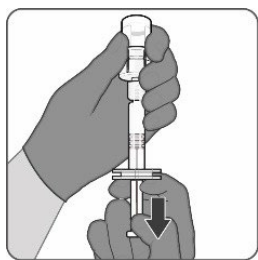
- Retire a tampa superior da embalagem do adaptador do frasco-ampola e retire a tampa removível do frasco.
- Mantendo o adaptador do frasco-ampola para injetáveis na embalagem, centralize-o sobre a rolha do frasco e conecte-o com um empurrão firme direto para baixo. Não empurre o adaptador do frasco-ampola em ângulo, pois isso pode resultar em vazamento. Remova a embalagem.



#### Passo 2. Reconstituir o componente da vacina liofilizada para formar a vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante)

- Para todas as etapas de montagem da seringa, segure a seringa apenas pelo adaptador Luer lock. Isto evitará que o adaptador Luer lock se solte durante a utilização.
- Gire para remover a tampa da seringa e depois gire para conectar a seringa ao adaptador do frasco. Pare de girar quando sentir resistência.
- Injete todo o conteúdo da seringa no frasco-ampola. Mantenha a

haste do êmbolo pressionada e gire suavemente o frasco-ampola em movimentos circulares até que o pó esteja completamente dissolvido (menos de 1 minuto). Não agite.



### **Passo 3. Retirar a vacina reconstituída**

- Inverta completamente o frasco-ampola e retire lentamente todo o conteúdo para a seringa para garantir uma dose de 0,5 mL da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante)
- Gire para desconectar a seringa do adaptador do frasco-ampola.
- Coloque uma agulha estéril adequada para injeção intramuscular.

A vacina preparada é uma solução límpida e incolor. Inspeção visualmente a vacina quanto a partículas grandes e descoloração antes da administração. Não use se forem encontradas partículas grandes ou descoloração.

### **Para uso do frasco-ampola da vacina VSRpreF e do frasco-ampola do diluente**

A vacina liofilizada (pó) deve ser reconstituída somente com o frasco-ampola de diluente fornecido para formar a vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante).

Recomenda-se a utilização de agulhas estéreis para aplicação intramuscular com comprimento variável de acordo com a idade, peso corporal e massa muscular do indivíduo. A seleção do calibre e do comprimento adequados deve ser realizada pelo profissional de saúde responsável pela aplicação, considerando as características anatômicas e clínicas do indivíduo de forma a garantir a correta disposição da vacina no tecido muscular.

### **Preparação para administração**

1. Utilizando uma agulha estéril e uma seringa estéril, retire todo o conteúdo do frasco-ampola que contém o diluente.
2. Injete todo o conteúdo da seringa no frasco-ampola que contém o pó. Gire suavemente o frasco em movimentos circulares até que o pó esteja completamente dissolvido. Não agite. Retire 0,5 mL do frasco-ampola contendo a vacina reconstituída.
3. A vacina preparada é uma solução límpida e incolor. Inspeção visualmente a vacina quanto a partículas grandes e descoloração antes da administração. Não use se forem encontradas partículas grandes ou descoloração.

### **Descarte**

Os medicamentos não utilizados ou os resíduos devem ser descartados de acordo com as exigências locais.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

### **Resumo do perfil de segurança**

A segurança da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) foi avaliada em 4.160 gestantes com  $\leq 49$  anos de idade em dois estudos clínicos (um de Fase 3 e um de Fase 2b). Também foi avaliada em 18.574 participantes com 60 anos de idade ou mais em um estudo clínico de Fase 3. A segurança da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) em indivíduos entre 18 e 59 anos de idade foi avaliada em um estudo de Fase 3 em 453 indivíduos com alto risco de doença do trato respiratório inferior causada por VSR; o perfil de segurança foi semelhante ao observado em outros estudos clínicos em participantes saudáveis de 18 a 59 anos de idade. A segurança da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) em 203 indivíduos imunocomprometidos com 18 anos de idade ou mais foi avaliada em um estudo clínico de Fase 3.

### Crianças do nascimento aos 6 meses de idade por imunização ativa em gestantes

O Estudo 1 (C3671008) foi um estudo de Fase 3, randomizado, duplo-cego, multicêntrico e controlado por placebo para investigar a eficácia, a segurança e a imunogenicidade de uma dose única (120 microgramas) de vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) administrada a mulheres gestantes para proteger suas crianças contra a doença causada pelo VSR. A vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) foi administrada a 3.698 participantes gestantes e 3.659 crianças nasceram dessas participantes.

**Tabela 10. Eventos adversos de interesse especial relatados, do nascimento aos 24 meses de idade - Participantes bebês - População de segurança**

	Grupo de Vacina Materna (conforme administrada)			
	vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) (N <sup>a</sup> =3659)		Placebo (N <sup>a</sup> =3646)	
EAIE	n <sup>b</sup> (%)	(95% IC) <sup>c</sup>	n <sup>b</sup> (%)	(95% IC) <sup>c</sup>
SARS-CoV-2 teste positivo	119 (3,3)	(2,7, 3,9)	111 (3,0)	(2,5, 3,7)
Bebê com baixo peso ao nascer	186 (5,1)	(4,4, 5,8)	158 (4,3)	(3,7, 5,0)
Bebê prematuro	207 (5,7)	(4,9, 6,5)	172 (4,7)	(4,1, 5,5)
Atrasos no desenvolvimento <sup>d</sup>	25 (0,7)	(0,4, 1,0)	17 (0,5)	(0,3, 0,7)

Abreviatura: EAIE = evento adverso de interesse especial.

<sup>a</sup> N = número de participantes do grupo vacinado. Este valor é o denominador para os cálculos percentuais.

<sup>b</sup> n = número de participantes que relataram pelo menos 1 ocorrência do evento adverso específico.

<sup>c</sup> Intervalo de confiança (IC) bilateral exato calculado usando o método Clopper e Pearson.

<sup>d</sup> Atraso no desenvolvimento refere-se a um evento adverso de interesse especial relatado a qualquer momento após o nascimento durante o período do estudo.

Um estudo de Fase 2b, randomizado, controlado por placebo, cego para o observador (C3671003) em mulheres gestantes e seus lactentes investigou a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade de dois níveis de dose (120 mcg e 240 mcg) da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante). A vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) (120 mcg) foi administrada em 115 participantes gestantes e 114 crianças que nasceram de participantes gestantes.

Para todas as gestantes, foram coletadas reações locais e eventos sistêmicos pré-definidos durante sete dias após a vacinação, eventos adversos por um mês e complicações obstétricas, eventos adversos graves e eventos adversos de interesse especial conforme a duração do estudo. Para os participantes lactentes, o período de coleta para eventos adversos não graves foi do nascimento ao 1º mês. Os eventos adversos graves foram monitorados por pelo menos 1 ano para todos os participantes lactentes e por até 2 anos para metade dos lactentes no Estudo 1.

As características demográficas do Estudo 1 foram geralmente semelhantes em relação à idade, raça e etnia entre os participantes que receberam a vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) e àqueles que receberam placebo. Dos participantes que receberam a vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante), 65% eram brancos e 20% eram negros ou afro-americanos e 29% eram hispânicos/latinos. A idade mediana dos participantes foi 29 anos (faixa de variação de 16 a 45 anos). A idade gestacional mediana na vacinação foi de 31 semanas e 2 dias. A idade gestacional mediana do lactente no nascimento foi de 39 semanas e 1 dia (faixa de variação de 27 semanas e 3 dias a 43 semanas e 6 dias). Entre os lactentes nascidos de participantes gestantes, 51% eram do sexo masculino e 49% do sexo feminino.

A maioria das reações locais e sistêmicas observadas as participantes gestantes teve gravidade leve a moderada e foi resolvida dentro de 2-3 dias após o início.

Não foram identificadas reações adversas ao medicamento em participantes lactentes nascidos de

mães vacinadas.

As taxas de reações locais e sistêmicas observadas solicitadas foram semelhantes entre os participantes que receberam a vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) no Estudo C3671003.

### **Indivíduos com 18 anos ou mais por imunização ativa**

#### **Indivíduos com 60 anos de idade ou mais**

O perfil de segurança da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) foi caracterizado no Estudo 2 (C3671013), no qual aproximadamente 18.500 participantes receberam uma dose única (120 microgramas) da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante). O Estudo 2 foi um estudo de Fase 3, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a eficácia, imunogenicidade e segurança da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) na prevenção de doença do trato respiratório inferior associada ao VSR em indivíduos com 60 anos de idade ou mais. Reações locais e sistêmicas observadas solicitadas foram monitoradas em 7.116 participantes de um subconjunto de centros de pesquisa.

Dados de eventos sistêmicos e reações locais foram coletados durante 7 dias após a vacinação do estudo. Para todos os participantes, eventos adversos foram coletados por um mês após a vacinação do estudo e eventos adversos graves foram coletados durante toda a participação no estudo.

As características demográficas do Estudo 2 foram geralmente semelhantes em relação à idade, gênero, raça e etnia entre os participantes que receberam vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) e aqueles que receberam placebo. Dos participantes que receberam vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante), 51% eram homens e 80% eram brancos, 12% eram negros ou afro-americanos e 42% eram hispânicos/latinos. A idade mediana dos participantes foi 67 anos (faixa de variação de 59 a 95 anos).

A maioria das reações locais e sistêmicas observadas solicitadas foi de gravidade leve a moderada e resolvida dentro de 1-2 dias após o início.

#### **Indivíduos de 18 a 59 anos de idade**

A segurança da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) foi caracterizada no Estudo 3 (C3671023 Subestudo A) no qual 453 participantes receberam uma dose única (120 microgramas) da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante). O Estudo 3 foi um estudo de Fase 3, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e imunogenicidade a vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) em indivíduos de 18 a 59 anos de idade que são considerados de alto risco de desenvolver doença do trato respiratório inferior causada por VSR devido a condições médicas crônicas (vide item 2. Resultados de Eficácia).

Os dados de reações locais e eventos sistêmicos foram coletados durante 7 dias após a vacinação do estudo. Os eventos adversos foram coletados durante um mês após a vacinação do estudo e os eventos adversos graves foram coletados durante a participação no estudo.

As características demográficas no Estudo 3 foram geralmente semelhantes no que diz respeito à idade, raça e etnia entre os participantes que receberam a vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) e aqueles que receberam placebo; 43% e 32% dos participantes nos grupos da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) e placebo, respectivamente, eram do sexo masculino. Dos participantes que receberam a vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante), 69% eram brancos, 23% eram negros ou afro-americanos e 23% eram hispânicos/latinos. Cinquenta e três por cento (53%) tinham de 18 a 49 anos e 47% tinham de 50 a 59 anos. A idade média dos participantes foi de 49 anos. Os grupos de vacina e placebo também foram semelhantes no que diz respeito a ter pelo menos uma condição médica pré-especificada, que incluiu 53% com  $\geq 1$  doença pulmonar crônica, 8% com  $\geq 1$  condição

cardiovascular, 42% com diabetes e 31%  $\geq 1$  outra doença (doença hepática, renal, neurológica, hematológica ou outra doença metabólica).

A maioria das reações locais e sistêmicas observadas solicitadas foram de gravidade leve a moderada e resolvidas dentro de 1 a 2 dias após o início.

### Lista tabulada de reações adversas ao medicamento

As reações adversas identificadas nos estudos clínicos estão listadas abaixo por classe de sistema de órgãos e por frequência.

Muito comum

( $\geq 1/10$ ) Comum

( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Incomum ( $\geq 1/1.000$

a  $< 1/100$ ) Rara

( $\geq 1/10.000$  a

$< 1/1.000$ )

Muito rara ( $< 1/10.000$ )

**Tabela 11. Reações Adversas ao Medicamento (RAMs) por Classe de Sistema de Órgãos e Categoria de Frequência do Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS) listadas em ordem decrescente de gravidade médica ou importância clínica dentro de cada categoria de frequência e Classe de Sistema de Órgãos (SOC)**

Classe de sistema de órgãos	Termo da RAM	Frequência	Termo da RAM	Frequência
	<b>Gestantes com <math>\leq 49</math> anos de idade<sup>a</sup></b>		<b>Indivíduos com <math>\geq 18</math> anos de idade<sup>d</sup></b>	
Doenças do sangue e do sistema linfático				
	Linfadenopatia	Rara	Linfadenopatia	Rara
Distúrbios do sistema imunológico				
			Anafilaxia <sup>c</sup>	Muito rara
	Reações de hipersensibilidade <sup>e,d</sup>	Rara	Reações de hipersensibilidade <sup>d</sup>	Rara
Distúrbios do sistema nervoso				
	Cefaleia	Muito comum	Cefaleia	Muito comum
			Síndrome de Guillain-Barré	Rara
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos				
	Mialgia	Muito comum	Mialgia	Muito comum
			Artralgia	Comum
Distúrbios gerais e condições do local de administração				
			Fadiga	Muito comum
	Dor no local da vacinação	Muito comum	Dor no local da vacinação	Muito comum
	Vermelhidão no local da vacinação	Comum	Vermelhidão no local da vacinação	Comum
	Inchaço no local da vacinação	Comum	Inchaço no local da vacinação	Comum

<sup>a</sup> Estudo C3671008

<sup>b</sup> Estudos C3671001, C3671004, W1257521, C3671013, C3671014, C3671023 SSA

<sup>c</sup> Estudo em andamento C4841001

<sup>d</sup> Reações de hipersensibilidade incluem erupção cutânea e urticária.

### Populações especiais

### **Indivíduos imunocomprometidos com 18 anos de idade ou mais**

Todas as reações locais observadas provocadas foram de gravidade leve a moderada e a maioria teve duração média de 1 a 3 dias. O relato de reações locais tendeu a ser menor após a dose 1 do que após a dose 2. Dor no local da injeção foi a reação local mais frequentemente relatada. As reações sistêmicas observadas foram, em sua maioria, de gravidade leve a moderada e a maioria teve duração média de 1 a 4 dias, com relato de qualquer reação sistêmica semelhante após cada dose. A reação sistêmica mais frequentemente relatada foi fadiga. Reações sistêmicas graves foram relatadas em 2% e 6% dos participantes de 18 a <60 anos e  $\geq 60$  anos de idade, respectivamente, após qualquer dose.

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

### **9. SUPERDOSE**

Não foram reportados casos de superdosagem durante os estudos clínicos com a vacina. A superdosagem com a vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante) é improvável devido à sua apresentação de dose única.

Não existe um tratamento específico para a superdosagem da vacina do vírus sincicial respiratório bivalente (recombinante). Em caso de superdosagem, o indivíduo deve ser monitorado e receber tratamento sintomático, conforme apropriado.

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

### **III - DIZERES LEGAIS**

Registro: 1.2234.0053

**Produzido por:**

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Puurs-Sint-Amands – Bélgica

**Importado e Registrado por:**

Instituto Butantan  
Av. Vital Brasil, 1500, Butantã - São Paulo/SP  
CNPJ: 61.821.344/0001-56

SAC: 0800 701 2850

e-mail: [sac@butantan.gov.br](mailto:sac@butantan.gov.br)

USO SOB PRESCRIÇÃO

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 13/10/2025.**



Anexo B  
Histórico de Submissão Eletrônica de Texto de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/Notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
13/10/2025	-	10463-PRODUTO BIOLÓGICO: Inclusão inicial de texto de bula (RDC 60/12)	15/12/2023	1431730233	10489-PRODUTO BIOLÓGICO: Registro de Medicamento CLONE	02/09/2024	Submissão inicial	VP / VPS	<p>60 MCG + 60 MCG PO LIOF INJ CT FA VD TRANS + SOL DIL SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + ADAP + AGU</p> <p>60 MCG + 60 MCG PO LIOF INJ CT 5 FA VD TRANS + 5 SOL DIL SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + 5 ADAP + 5 AGU</p> <p>60 MCG + 60 MCG PO LIOF INJ CT 10 FA VD TRANS + 10 SOL DIL SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + 10 ADAP + 10 AGU</p> <p>60 MCG + 60 MCG PO LIOF INJ CT 10 FA VD TRANS + 10 SOL DIL FA VD TRANS X 0,5 ML</p>