1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PREVENAR® 13 VALENTE Vacuna Conjugada Neumocócica (Difteria CRM_{197} Proteína)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 dosis (0,5 ml) contiene:

Polisacárido del serotipo neumocócico 1*	2,2 µg
Polisacárido del serotipo neumocócico 3*	2,2 µg
Polisacárido del serotipo neumocócico 4*	2,2 µg
Polisacárido del serotipo neumocócico 5*	2,2 µg
Polisacárido del serotipo neumocócico 6A*	2,2 µg
Polisacárido del serotipo neumocócico 6B*	4,4 µg
Polisacárido del serotipo neumocócico 7F*	2,2 µg
Polisacárido del serotipo neumocócico 9V*	2,2 µg
Polisacárido del serotipo neumocócico 14*	2,2 µg
Polisacárido del serotipo neumocócico 18C*	2,2 µg
Polisacárido del serotipo neumocócico 19A*	2,2 µg
Polisacárido del serotipo neumocócico 19F*	2,2 µg
Polisacárido del serotipo neumocócico 23F*	2,2 µg

Conjugado a proteína portadora CRM_{197} y adsorbido en fosfato de aluminio (0,125 mg de aluminio).

Nombres comerciales representativos

Prevenar® 13 valente

Clase farmacológica, clase terapéutica

Vacuna

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable lista para uso intramuscular.

Se suministra como una jeringa prellenada.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1. Indicaciones Terapéuticas

La vacuna conjugada neumocócica 13 valente está indicada para la prevención en lactantes, niños y adolescentes, frente a enfermedad invasiva, neumonía y otitis media causadas por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F del *Streptococcus pneumoniae*.

Para adultos de 18 años o más, la vacuna neumocócica conjugada 13 valente está indicada para la prevención de enfermedades neumocócicas (incluidas neumonía y enfermedad invasiva) causadas por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F del *Streptococcus pneumoniae*.

4.2. Posología y Método de Administración

Únicamente para uso intramuscular.

La dosis es de 0,5 ml administrada intramuscularmente, teniendo cuidado de no aplicar la inyección dentro o cerca de nervios y vasos sanguíneos**. La vacuna NO se debe inyectar en el área glútea.** No administrar Prevenar® 13 valente vía intravascular.

Población pediátrica

No se han establecido la seguridad y eficacia de Prevenar® 13 valente en niños menores de 6 semanas.

Infantes y niños de 6 semanas a 17 años de edad (antes del cumpleaños 18)

Se recomienda que los lactantes que reciben la primera dosis con Prevenar® 13 valente completen el programa de vacunación con Prevenar® 13 valente.

Programa de vacunación

Inmunización primaria

Para lactantes, la serie de inmunización recomendada de Prevenar® 13 valente consiste de 3 dosis de 0,5 ml cada una, con intervalos de aproximadamente 2 meses, seguidas por una cuarta dosis de 0,5 ml a los 12-15 meses de edad. La edad usual para la primera dosis es 2 meses de edad, pero se puede suministrar a lactantes desde las 6 semanas de edad. El intervalo recomendado de administración entre dosis es de 4-8 semanas. La cuarta dosis (refuerzo) se debe administrar aproximadamente a los 12-15 meses de edad y al menos 2 meses después de la tercera dosis.

Esquema de vacunación periódica de Prevenar® 13 valente para lactantes y niños pequeños				
Dosis	Dosis 1*†	Dosis 2†	Dosis 3†	Dosis 4[1]
Edad para la dosis	2 meses	4 meses	6 meses	12-15 meses
* La Dosis 1 se puede administrar a partir de las 6 semanas de edad. † El intervalo de administración recomendado entre dosis es de 4 - 8 semanas. [1]La cuarta dosis se debe administrar aproximadamente a los 12-15 meses de edad y al menos 2 meses después de la tercera dosis.				

Como alternativa, cuando Prevenar® 13 valente se suministra como parte de un programa de inmunización periódica para lactantes, se podrá considerar un esquema de 3 dosis. La primera dosis se puede administrar a partir de los 2 meses de edad, la segunda dosis 2 meses después y la tercera dosis (refuerzo) se recomienda entre los 11 y 15 meses de edad (vea sección **5.1 Propiedades farmacodinámicas**).

<u>Programa para Prevenar® 13 valente en lactantes pretérmino (<37 semanas de gestación)</u>

En lactantes pretérmino, la serie de inmunización recomendada consta de 4 dosis de 0,5 ml. La serie primaria para lactantes consta de 3 dosis, administrándose la primera dosis a los dos meses de edad y con un intervalo de al menos 1 mes entre dosis. Puede administrarse la primera dosis a partir de las 6 semanas de edad. Se recomienda administrar la cuarta dosis (refuerzo) aproximadamente a los 12 meses de edad.

Para los niños que tienen edades mayores a las establecidas en los programas periódicos para lactantes aplica el siguiente esquema para Prevenar® 13 valente:

Esquema de vacunación de Prevenar® 13 valente para niños no vacunados previamente ≥7 meses de edad - 5 años de edad (antes del cumpleaños número 6)	
Edad a la primera dosis	Número total de dosis de 0,5 ml
7-11 meses de edad	3*
12-23 meses de edad	2†
≥24 meses - 5 años de edad	1
* 2 dosis aplicadas con un intervalo de al menos 4 semanas; la tercera dosis después de 1 año de edad, separada de la segunda dosis al menos 2 meses. † 2 dosis con un intervalo de al menos 2 meses.	

Esquema de vacunación de Prevenar® 13 valente para lactantes y niños previamente vacunados con una vacuna neumocócica conjugada 7 valente (serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, y 23F de *Streptococcus pneumoniae*):

Prevenar® 13 valente contiene los mismos 7 serotipos contenidos en la vacuna neumocócica conjugada 7 valente y se fabrica con base en la misma tecnología conjugada que utiliza la misma proteína portadora CRM197. Los niños que han iniciado la vacunación con la vacuna neumocócica conjugada 7 valente pueden completar la inmunización cambiándose a Prevenar® 13 valente en cualquier punto del esquema. En estudios clínicos se encontró que los perfiles de inmunogenicidad y seguridad fueron similares. Niños de 15 meses hasta los 5 años de edad que se consideraron completamente inmunizados, o con cualquier esquema de vacunación incompleto con vacuna neumocócica conjugada 7 valente pueden recibir 1 dosis de Prevenar® 13 valente para suscitar la respuesta inmune a los 6 serotipos adicionales. Esta dosis complementaria o "catch-up" de Prevenar® 13 valente debe ser administrada con un intervalo de al menos 8 semanas después de la dosis final de vacuna neumocócica conjugada 7 valente. Para garantizar una protección adecuada contra los 13 serotipos, los niños de 15-23 meses de edad que recibieron una sola dosis de vacuna neumocócica conjugada 7 valente antes de los 12 meses de edad, deben recibir 2 dosis de Prevenar® 13 valente por lo menos con 2 meses de diferencia y separada de la primera dosis por lo menos con 2 meses.

Esquema de vacunación de Prevenar® 13 valente para niños de 12 meses - 5 años de edad vacunados incompletamente con Prevenar® 13 valente:

Para niños de 7 meses - 5 años de edad que no han recibido ninguna dosis previa de Prevenar® 13 valente, consulte el esquema de vacunación para los niños no vacunados previamente ≥7 meses a 5 años de edad (antes del 6to cumpleaños).

Los niños que se consideran incompletamente vacunados con Prevenar® 13 valente son niños que han recibido 3 o menos dosis de Prevenar® 13 valente antes de los 12 meses de edad y no recibieron dosis alguna de Prevenar® 13 valente después de los 12 meses de edad o niños que no completaron la edad recomendada para un esquema de vacunación apropiado para niños previamente no vacunados.

Para niños de 12 meses - 5 años de edad y con cualquier esquema de vacunación incompleto de

Prevenar® 13 valente, se aplica el siguiente esquema para completar las dosis necesarias de Prevenar® 13 valente:

Esquema de vacunación para niños de 12 meses a 5 años vacunados incompletamente con Prevenar® 13 valente		
Edad actual (meses)	Antecedentes de vacunación previa a Prevenar® 13 valente	Número total de dosis de 0.5 ml
12-23 meses	1 dosis <12 meses	2*
	2 o 3 dosis <12 meses	1†
24-71 meses	Cualquier programa incompleto	1†
*2 dosis al menos con 2 meses de diferencia y separadas de la primera dosis por al menos 2 meses. † Separada de la dosis previa por al menos 2 meses.		

Las respuestas inmunes inducidas por este esquema de vacunación de Prevenar® 13 valente puede resultar en concentraciones de anticuerpos más bajas en comparación con las concentraciones de anticuerpos después de 4 dosis de Prevenar® 13 valente (a los 2, 4, 6 y 12 hasta 15 meses).

La inmunidad protectora para los 6 nuevos serotipos en Prevenar® 13 valente exige la administración a la edad apropiada antes descrita.

Esquema de vacunación de Prevenar® 13 valente para niños de 24 meses a 17 años de edad

Niños de 24 meses a 5 años de edad y niños de 6 años a 17 años de edad pueden recibir una dosis única de 13 Prevenar® valente que hayan sido o no previamente vacunados con 1 o más dosis de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente. Si la vacuna neumocócica conjugada 7 valente fue administrada previamente, deben trascurrir por lo menos 8 semanas, antes de recibir Prevenar® 13 valente.

En niños de 5 a <10 años de edad, quienes recibieron una sola dosis de Prevenar® 13 valente, no hubo diferencias en las concentraciones de anticuerpos frente a la concentración de anticuerpos tras la cuarta dosis de vacuna neumocócica conjugada 7 valente o Prevenar® 13 valente. En niños de 10-17 años de edad, las respuestas funcionales de anticuerpos eran comparables a aquellos en el grupo de 5 a <10 años de edad después de que cada grupo recibió una sola dosis de Prevenar® 13 valente.

Adultos de 18 años y mayores

Prevenar® 13 valente se debe administrar como una sola dosis a los adultos de 18 años y mayores, incluidos los que han sido previamente vacunados con una vacuna antineumocócica de polisacáridos.

La necesidad de re-vacunación con una dosis posterior de Prevenar® 13 valente no se ha establecido.

Población geriátrica

Se ha mostrado que Prevenar® 13 valente es segura e inmunogénica en la población geriátrica (vea la sección **5.1 Propiedades farmacodinámicas**).

En los 48.806 adultos en los 7 estudios (6115A1-004, 6115A1-3005, 3115A1-3010, 6115A1-3000, 6115A1-3001, 6115A1-3008, 6115A1-3006) del programa de desarrollo clínico que recibieron

Prevenar® 13 valente, 30.793 (63,1%) tenían entre 65 y 74 años, y 14.498 (29,7%) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias con importancia clínica en cuanto a seguridad e inmunogenicidad entre los individuos de 65 a 74 años e individuos mayores de 75 años.

Poblaciones especiales

Individuos que pueden tener un mayor riesgo de infección neumocócica (por ejemplo, individuos con enfermedad de células falciformes o infección por VIH), incluidos aquellos previamente vacunados con 1 o más dosis de vacuna polisacárida neumocócica 23 valente (PPSV23), pueden recibir al menos 1 dosis de Prevenar® 13 valente.

En individuos con un trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT), la serie de inmunización recomendada comprende 4 dosis de Prevenar® 13 valente, cada una de 0.5 ml. La serie primaria consta de 3 dosis, la primera administrada entre 3 y 6 meses después de HSCT y con un intervalo de al menos 1 mes entre ellas. Se recomienda una dosis de refuerzo 6 meses después de la tercera dosis (vea la sección **5.1 Propiedades farmacodinámicas)**.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluido el toxoide diftérico.

4.4 Advertencias Especiales y Precauciones de Uso

- Como ocurre con todas las vacunas inyectables, el tratamiento médico y la supervisión médica apropiados deberán estar siempre disponibles en caso de que se presente un evento anafiláctico poco frecuente luego de la administración de la vacuna (vea sección **4.8 Efectos indeseables**).

- La administración de Prevenar® 13 valente se debe posponer en sujetos que sufren de enfermedades febriles graves y agudas.

- Como ocurre con todas las inyecciones intramusculares, Prevenar® 13 valente se debe administrar con precaución a lactantes o niños con trombocitopenia o con algún trastorno de la coagulación o que están recibiendo terapia anticoagulante.

- Prevenar® 13 valente únicamente protegerá contra los serotipos del *Streptococcus pneumoniae* incluidos en la vacuna y no protegerá contra otros microorganismos que causen enfermedad invasiva, neumonía u otitis media**.**

- Como ocurre con cualquier vacuna, Prevenar® 13 valente puede no proteger contra la enfermedad neumocócica a todos los individuos que reciben la vacuna.

- No se encuentran disponibles datos de seguridad e inmunogenicidad para Prevenar® 13 valente en niños de grupos específicos que se encuentran en mayor riesgo de enfermedad neumocócica invasiva (por ejemplo: niños con neoplasias o síndrome nefrótico) y la vacunación en los grupos de alto riesgo se debe considerar bajo un criterio individualizado.

Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad

- Datos limitados han demostrado que la vacuna neumocócica conjugada 7 valente (series de 3 dosis primarias) induce una respuesta inmune aceptable en lactantes con enfermedad de células

falciformes con un perfil de seguridad similar al observado en los grupos que no están en alto riesgo.

- La utilización de la vacuna neumocócica conjugada no reemplaza la utilización de la PPSV23 en niños ≥24 meses de edad con enfermedad de células falciformes, asplenia, infección por VIH, enfermedades crónicas o que se encuentren inmunocomprometidos de alguna forma. No se encuentran disponibles datos sobre vacunación secuencial con Prevenar® 13 valente luego de la PPSV23; los datos sobre vacunación secuencial con la vacuna neumocócica conjugada 7 valente seguida de la vacunación con PPSV23 son limitados.

- Como ocurre con todas las vacunas pediátricas inyectables, se debe considerar el posible riesgo de apnea cuando se administra la serie primaria de vacunación a los lactantes prematuros. Se debe considerar la necesidad de vigilancia durante al menos 48 horas después de la vacunación para los lactantes muy prematuros (nacidos ≤30 semanas de gestación) que se encuentran hospitalizados en el momento de la administración recomendada.

  Como el beneficio de la vacunación en este grupo de lactantes es alto, la vacunación no se debe negar o aplazar.

- Cuando se administra Prevenar® 13 valente concomitantemente con Infanrix hexa (DTaP-HBV-IPV/Hib), las tasas de reacciones febriles son similares a aquellas observadas con la administración concomitante de vacuna neumocócica conjugada 7 valente e Infanrix hexa (vea sección **4.8 Efectos indeseables**).

4.5 Interacciones con Otros Medicamentos y de Otro Género

Diferentes vacunas inyectables deben siempre administrarse en diferentes sitos de inyección.

Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad

Prevenar® 13 valente se puede administrar con cualquiera de los siguientes antígenos de vacuna, ya sean presentes en vacunas monovalentes o vacunas combinadas: difteria, tétanos, tos ferina acelular o de células completas, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielitis inactivada, hepatitis A, hepatitis B, meningococo serogrupo C, sarampión, paperas, rubéola, varicela y rotavirus.

Datos obtenidos a partir de un estudio clínico posterior a la comercialización, que evaluaba el impacto del uso profiláctico de antipiréticos en la respuesta inmune de Prevenar® 13 valente, sugieren que la administración concomitante de paracetamol puede reducir la respuesta inmune a Prevenar® 13 valente después de la serie para infantes. Las respuestas de la dosis de refuerzo, administrada a los 12 meses, no se vieron afectadas. Se desconoce la importancia clínica de esta observación.

Niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad

En niños y adolescentes, no hay datos sobre la administración concomitante de Prevenar® 13 valente con la vacuna de virus del papiloma humano (HPV, por sus siglas en inglés), la vacuna meningocócica proteína conjugada (MCV4, por sus siglas en inglés) o la vacuna contra el tétanos, difteria y tos ferina acelular (Tdap, por sus siglas en inglés).

Adultos entre 18 y 49 años de edad

No hay datos actualmente disponibles en relación con el uso concomitante con otras vacunas.

Adultos de 50 años o mayores

Prevenar® 13 valente puede ser administrada concomitantemente con la vacuna trivalente o cuadrivalente inactivada de influeza (TIV o QIV, por sus siglas en inglés) (vea sección **5.1 Propiedades farmacodinámicas**).

Interferencia con laboratorio y otras pruebas de diagnóstico

No aplica.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha establecido la seguridad durante el embarazo.

Lactancia

No se ha establecido la seguridad durante la lactancia.

Se desconoce si los antígenos de la vacuna o los anticuerpos son excretados en la leche humana.

4.7 Efectos sobre la capacidad de manejar y usar máquinas

Prevenar® 13 valente posee un efecto nulo o insignificante sobre la capacidad para manejar y utilizar máquinas. Sin embargo, alguno de los efectos mencionados en la sección **4.8 "Efectos indeseables"** pueden afectar temporalmente la capacidad de manejar o utilizar máquinas.

4.8 Efectos indeseables

Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad

En un estudio clínico (0887X-100811) con vacuna neumocócica conjugada 7 valente en lactantes vacunados a los 2, 3 y 4 meses de edad, se informó fiebre ≥38 °C a tasas más altas entre los lactantes que recibieron vacuna neumocócica conjugada 7 valente concomitantemente con Infanrix hexa (28,3% a 42,3%) que en lactantes que solo recibieron Infanrix hexa (15,6% a 23,1%). Después de una dosis de refuerzo a los 12-15 meses de edad, la tasa de fiebre ≥38 °C fue del 50,0% en lactantes que recibieron vacuna neumocócica conjugada 7 valente e Infanrix hexa al mismo tiempo, en comparación con el 33,6% en lactantes que solo recibieron Infanrix hexa. Estas reacciones fueron en su mayoría moderadas (menos o igual a 39 °C) y transitorias.

Información adicional en poblaciones especiales

Niños y adolescentes con enfermedad de células falciformes, infección de VIH o un trasplante de células madre hematopoyéticas tuvieron frecuencias similares de reacciones adversas como niños y adolescentes de entre 2 y 17 años, excepto por cefalea, vómito, diarrea, pirexia, fatiga, artralgia y mialgia que fueron muy comunes.

Adultos de 18 años y mayores

Se asoció una tendencia a una frecuencia menor de reacciones adversas con el aumento en la edad; los adultos >65 años de edad (independientemente de su estado de vacunación neumocócica previa) informaron menos reacciones adversas que los adultos jóvenes, siendo las reacciones adversas generalmente más comunes en adultos entre 18-29 años de edad.

En general, las categorías de frecuencia fueron similares en adultos entre 18-49 años de edad en comparación con adultos >50 años de edad, con excepción de vómito, que fue muy común (≥1/10) en adultos entre 18 y 49 años y común (≥1/100 a <1/10) en adultos >50 años de edad.

Información adicional en poblaciones especiales

Adultos con infección de VIH tuvieron frecuencias similares de reacciones adversas que los adultos de 50 años de edad y mayores, excepto que la fiebre y el vómito fueron muy comunes, y las náuseas fueron comunes.

Los adultos con trasplante de células madre hematopoyéticas presentan frecuencias similares de reacciones adversas que los adultos de 18 años y mayores, excepto que la fiebre y el vómito fueron muy comunes.

La frecuencia esperada de los eventos adversos se presenta en las categorías de frecuencia CIOMS:

Muy común:	≥10%
Común:	≥1% y <10%
Poco común:	≥0,1% y <1%
Rara:	≥0,01% y <0,1%
Muy rara:	<0,01%

4.8.1 Reacciones adversas encontradas en estudios clínicos con Prevenar® 13 valente

Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad

Estos datos son obtenidos de estudios clínicos en los que Prevenar® 13 valente se administró simultáneamente con otras vacunas periódica durante la niñez.

Clasificación por órganos y sistemas	**Reacción adversa**
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Muy común	**Disminución del apetito**
Trastornos psiquiátricos	
Muy común	**Irritabilidad**
Poco común	**Llanto**
Trastornos del sistema nervioso	
Muy común	**Somnolencia/aumento del sueño; sueño inquieto o disminuido**
Poco común	**Convulsiones (incluidas convulsiones febriles)**
Raro	**Episodio hipotónicos-hiporrespuesta.**

Trastornos gastrointestinales

Común	**Diarrea; vómitos**

Trastornos del sistema inmune

Rara	**Reacción de hipersensibilidad que incluye edema en el rostro, disnea, broncoespasmo**

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Común	**Erupción**
Poco común	**Urticaria o erupción similar a urticaria**

Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración

Muy común	**Fiebre, eritema en el sitio de inyección, endurecimiento/hinchazón o dolor/sensibilidad; eritema o endurecimiento/hinchazón en el sitio de inyección de 2,5 cm–7,0 cm (después de la dosis en niños pequeños y en niños mayores [edad 2 a 5 años]).**
Común	**Fiebre mayor de 39 ºC; eritema o endurecimiento/hinchazón de 2,5 cm–7,0 cm en el sitio de inyección (después de las series para lactantes); dolor/sensibilidad en el sitio de inyección que interfiere con el movimiento.**
Poco común	**Endurecimiento/hinchazón o eritema de más de 7,0 cm en el sitio de inyección.**

Niños y adolescentes de 5-17 años de edad

Las reacciones adversas más comunes en niños y adolescentes de 5 - 17 años de edad fueron:

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa
Trastorno del metabolismo y la nutrición	
Muy común	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	
Muy común	Irritabilidad
Trastornos del sistema nervioso	
Muy común	**Somnolencia/aumento del sueño, alteraciones del sueño/disminución del sueño**
Común	**Cefalea**
Trastornos gastrointestinales	
Común	**Vómitos, diarrea**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Común:	**Erupción; urticaria o urticaria tipo erupción**
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	
Muy común	**Cualquier eritema/endurecimiento/hinchazón o dolor/sensibilidad en el sitio de vacunación; Sensibilidad en el sitio de vacunación (incluida alteración en el movimiento)**
Común	**Fiebre**

Otras reacciones adversas observadas en otros grupos de edad también pueden ser aplicables en este grupo de edad, pero debido al pequeño tamaño de muestra en este estudio (6096A1-3011) no fueron vistas.

Adultos de 18 años o mayores

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Muy común	**Disminución del apetito**
Trastornos del sistema nervioso	
Muy común	**Cefalea**

Trastornos gastrointestinales

Muy Común	**Diarrea; vómitos (en adultos entre 18-49 años)**
Común	**Vómitos (en adultos de 50 años de edad y más)**
Poco Común	**Náuseas**

Trastornos del sistema inmune

Poco común	**Reacción de hipersensibilidad que incluye edema en el rostro, disnea, broncoespasmo**

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Muy común	**Erupción**

Trastornos óseos, del tejido conectivo y musculoesqueléticos

Muy común	**Dolor generalizado nuevo/agravado de las articulaciones, dolor generalizado nuevo/agravado de los músculos**

Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración

Muy común	**Escalofríos; fatiga; eritema en el sitio de inyección, endurecimiento/hinchazón o dolor/sensibilidad; limitación del movimiento del brazo**
Común	**Fiebre**
Poco común	**Linfoadenopatía localizada en la región del sitio de la vacunación**

En general, no hubo diferencias significativas en la frecuencia de reacciones adversas que se observó si Prevenar® 13 valente fue administrada a los adultos pre-vacunados con PPSV23 o adultos no vacunados con PPSV23. Los rangos de frecuencia para todas las reacciones adversas de los adultos de 50-64 años y adultos ≥65 años de edad fueron similares.

Reacciones Adversas Solicitadas en Estudios en a Adultos con Prevenar® 13 Valente *y TIV*

Las frecuencias de las reacciones locales en adultos de 50 a 59 años y en adultos ≥65 años fueron similares después de la administración de Prevenar® 13 valente con TIV en comparación a Prevenar® 13 valente administrada sola.

Las frecuencias mayores en algunas reacciones sistémicas se observaron cuando Prevenar® 13 valente se administró concomitantemente con TIV en comparación con TIV administrada sola (cefalea, escalofríos, sarpullido, pérdida del apetito, dolor muscular y articular) o con Prevenar® 13 valente administrada sola (cefalea, fatiga, escalofríos, disminución del apetito, y dolor en las articulaciones).

4.8.2 Reacciones Adversas de Prevenar®13 Valente en la Experiencia Post-comercialización

Aunque las siguientes reacciones adversas no fueron observadas en los estudios clínicos, se consideran reacciones adversas para Prevenar® 13 valente ya que han sido informados en la experiencia post-comercialización.

Estas reacciones, que se enumeran a continuación, derivan de informes espontáneos, la frecuencia podría no ser determinada y por eso se considera como desconocida.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	
	Linfadenopatía localizada en la región del sitio de la inyección
Trastornos del sistema inmune	
	Reacción anafiláctica/anafilactoide que incluye shock
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
	Angioedema; eritema multiforme
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	
	Dermatitis en el sitio de inyección; urticaria en el sitio de inyección; prurito en el sitio de inyección

4.9 Sobredosis

La sobredosis con Prevenar® 13 valente es improbable debido a su presentación en jeringa prellenada. Sin embargo, en infantes y niños, se han presentado informes de sobredosis con Prevenar® 13 valente definida como administración de dosis a intervalos de tiempo menores a los recomendados. En general, las reacciones adversas informadas por sobredosis son consistentes con las que se han informado con dosis suministradas de acuerdo con los programas pediátricos recomendados para Prevenar® 13 valente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de Acción

Prevenar® 13 valente contiene los 7 polisacáridos capsulares neumocócicos que se encuentran en la vacuna neumocócica conjugada 7 valente (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) más 6 polisacáridos capsulares neumocócicos adicionales (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A) todos conjugados con la proteína transportadora CRM_{197}. Las células B producen anticuerpos como respuesta a la estimulación antigénica a través de mecanismos dependientes de las células T y mecanismos independientes de las

células T. La respuesta inmune a la mayoría de los antígenos es una respuesta dependiente de células T e involucra la colaboración de células T CD4+ y células B, que reconocen al antígeno en su forma unida. Las células T CD4+ (células T efectoras) proporcionan señales a las células B directamente a través de interacciones con las proteínas de la superficie celular, e indirectamente a través de la liberación de citocinas. Estas señales provocan proliferación y diferenciación de las células B y producción de anticuerpos de alta afinidad. La señalización de las células T CD4+ es un requisito para la generación de células B de larga vida denominadas células plasmáticas, que continuamente producen anticuerpos de varios isotipos (con un componente IgG) y células B de memoria que rápidamente movilizan y secretan anticuerpos bajo reexposición al mismo antígeno.

Los polisacáridos (PS) capsulares bacterianos, aunque varían en su estructura química, comparten la propiedad inmunológica común de ser antígenos muy independientes de las células T. En ausencia de la ayuda de las células T, las células B estimuladas por los PS producen predominantemente anticuerpos IgM; generalmente no existe ninguna maduración de afinidad de los anticuerpos y no se generan células B de memoria. Como ocurre con las vacunas, los PS están asociados con escasa inmunogenicidad o ausencia de inmunogenicidad en lactantes menores de 24 meses de edad y no pueden inducir memoria inmunológica a ninguna edad. La conjugación de los PS con una proteína portadora se sobrepone a la naturaleza independiente de las células T de los antígenos PS. Las células T específicas para la proteína transportadora proporcionan las señales necesarias para la maduración de la respuesta de las células B y la generación de memoria de las células B. La conversión de los PS del *Streptococcus pneumoniae* a antígenos dependientes de las células T mediante acople covalente con la proteína transportadora inmunogénica CRM_{197} mejora la respuesta de los anticuerpos, induce memoria inmune y evoca en lactantes y niños jóvenes respuesta inmune secundaria bajo reexposición a los polisacáridos neumocócicos.

Información de eficacia en ensayos clínicos

Carga de la enfermedad para lactantes y niños

El *S. pneumoniae* es una causa importante de morbilidad y mortalidad en personas de todas las edades en el mundo. El microorganismo produce infecciones invasivas, como por ejemplo bacteriemia y meningitis, así como neumonía e infecciones de las vías respiratorias superiores, que incluyen la otitis media y la sinusitis. En niños mayores de un mes, el *S. pneumoniae* es la causa más común de la enfermedad invasiva. Se han identificado más de 90 serotipos diferentes del *S. pneumoniae,* que varían por la composición de sus polisacáridos capsulares seroactivos y su capacidad para producir enfermedad y la mayoría de las enfermedades invasivas son causadas por relativamente pocos serotipos. Las frecuencias relativas de los serotipos neumocócicos que causan enfermedad invasiva en niños varían geográficamente, sin embargo, han demostrado ser estables en el tiempo. En los Estados Unidos, los serotipos que causaban la mayoría de las enfermedades en los años 90 fueron la base para el desarrollo de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente e incluían los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, y 23F.

Antes de la introducción de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente, la incidencia de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en los niños menores de 2 años de edad era aproximadamente 180-200 casos/100.000/año, con una tasa de casos de fatalidad total estimada de 1.4%. La incidencia de la meningitis neumocócica en este grupo de edad se estimó de aproximadamente 7-10 casos/100.000/año, con una tasa de mortalidad asociada de hasta 8%-25%. De los sobrevivientes, una proporción significativa presentó secuelas serias que incluían el retardo en el desarrollo, trastornos convulsivos y sordera. Finalmente, aunque la neumonía en general no se considera de por sí una enfermedad invasiva, puede estar acompañada por bacteriemia o puede complicarse por la invasión local con empiema en un espacio normalmente estéril; estas dos

manifestaciones invasivas de la neumonía son más severas y conllevan considerablemente, incluso en los niños, a mayores tasas de morbilidad y mortalidad que la neumonía no invasiva. Antes de la autorización de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente, la incidencia estimada de la neumonía entre los niños menores de 2 años de edad era 24/100.000. Los niños en las guarderías tienen mayor riesgo de ENI, que las personas con asma, diabetes mellitus, individuos inmunocomprometidos con neutropenia, asplenia, enfermedad de células falciformes, trastornos del complemento y la inmunidad humoral, infecciones con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o con enfermedades crónicas subyacentes.

La vacuna neumocócica conjugada 7 valente fue autorizada en los Estados Unidos en el año 2000, luego del estudio clínico aleatorizado, doble ciego en una población multiétnica en el Northern California Kaiser Permanente (NCKP) entre octubre de 1995 y agosto 20 de 1998, en el que 37.816 lactantes fueron asignados aleatoriamente para recibir a los 2, 4, 6, y 12-15 meses de edad la vacuna neumocócica conjugada 7 valente o una vacuna de control (la vacuna meningocócica conjugada del grupo C [MnCC] bajo investigación). En este estudio, la eficacia de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente contra la enfermedad invasiva producida por *S. pneumoniae* en los casos que ocurrieron durante este periodo fue de 100% tanto en el análisis por protocolo como en el análisis por intención de tratar (IC 95%, 75,4%-100% y 81,7%-100%, respectivamente). Los datos acumulados a través de un periodo de seguimiento extendido hasta abril 20 de 1999 produjeron estimados de eficacia similares de 97,3% en el análisis por protocolo y del 94,4% en el análisis por intención te tratar. Desde la introducción de la vacuna hasta el 2005, se ha observado una reducción en la ENI causada por los serotipos de la vacuna en los niños menores de 5 años de edad, lo que demuestra la alta efectividad de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente utilizada periódicamente. Aunque el efecto de la utilización periódica de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente en lactantes y niños jóvenes ha sido dramático, con una casi eliminación total de la enfermedad causada por los serotipos contenidos en la vacuna, se ha observado un aumento proporcional en la ENI causada por los otros serotipos (como un aumento en el porcentaje de la enfermedad residual). Específicamente, aunque el serotipo 19A era el noveno serotipo aislado más común que causaba la ENI en los Estados Unidos antes de la introducción de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente, de acuerdo con los datos del CDC y con los organismos de vigilancia independientes, en 2005, el serotipo 19A se había convertido en el serotipo neumocócico predominante que producía la ENI en los niños de Estados Unidos, equivaliendo, en niños menores de 5 años de edad, a aproximadamente 30-45% de la ENI residual de 2005.Un agravante del problema emergente de la predominancia del serotipo 19A es su posibilidad creciente de ser no susceptible a los agentes antimicrobianos utilizados comúnmente de primera línea. Además, aproximadamente el 66% de los casos de ENI serotipificada que ocurrieron en niños menores de 5 años de edad en el 2006-2007 en el Programa Central de Vigilancia Bacteriana Activa de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) se debieron a los serotipos 1, 19A, 7F, 3, 6A, y 5 incluidos en Prevenar® 13 valente. En varias encuestas recientes realizadas en los Estados Unidos por otros investigadores, más del 45% y hasta el 60% de los casos de ENI residual en sujetos pediátricos fueron causados por estos 6 serotipos adicionales.

Las observaciones epidemiológicas en los Estados Unidos desde la introducción de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente han mostrado que no solamente la enfermedad invasiva se ha reducido significativamente entre los niños vacunados, especialmente la causada por los serotipos incluidos en la vacuna, sino también que se ha reducido en las personas mayores de 5 años de edad (la población para quienes la vacuna conjugada no se recomienda de forma periódica) y entre los lactantes demasiado jóvenes para elegirlos para inmunización. Generalmente se cree que la reducción de la enfermedad en las personas no vacunadas es resultado de la inmunidad de rebaño o del efecto indirecto, un fenómeno que ocurre debido a la interrupción de la transmisión de la enfermedad a otras poblaciones susceptibles, lo que resulta en una reducción observable en el total de la enfermedad; en este caso, la inmunidad de grupo se observa en las poblaciones no vacunadas debido a la habilidad

de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente para evitar la transmisión del neumococo desde niños vacunados a sus contactos no vacunados. Se espera que existan respuestas poblacionales similares relacionadas con Prevenar® 13 valente cuando se utilice de forma periódica.

Se desconoce la contribución exacta de *S. pneumoniae* en la neumonía infantil, debido a que a menudo no es posible identificar los organismos causantes. En estudios con niños <5 años de edad con neumonía adquirida en comunidad (NAC), en los que el diagnóstico se intentó utilizando métodos serológicos, pruebas de antígenos o datos obtenidos de cultivos, 30% de los casos se clasificaron como neumonía bacteriana y 70% de estos (21% del total de la NAC) se determinaron como debidos a *S. pneumoniae,* que la convierte en la causa bacteriana más común de la neumonía adquirida en comunidad en este grupo de edad. Las observaciones desde la introducción de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente, sin embargo, sugieren que *S. pneumoniae*, y en particular aquellos serotipos neumocócicos incluidos en la vacuna, son responsables de una carga considerable de la NAC entre los niños y que la vacuna neumocócica conjugada 7 valente es efectiva para prevenir la NAC en niños. En particular, las revisiones de las bases de datos de utilización hospitalaria en los Estados Unidos encontraron un 39%-52,4% de reducción es las hospitalizaciones para todas las causas de neumonía y un 57,6%-65% de reducción en las hospitalizaciones identificadas como neumonía neumocócica en niños menores de 2 años de edad. Aunque la neumonía no complicada generalmente se considera una enfermedad no invasiva, la neumonía neumocócica se puede complicar por bacteriemia y manifestaciones invasivas locales, que incluyen el empiema pleural y la necrosis pulmonar. Las observaciones en los Estados Unidos desde la introducción de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente sugieren que la neumonía complicada invasiva puede aumentar y que estas manifestaciones más severas de la neumonía probablemente están asociadas con los serotipos incluidos en Prevenar® 13 valente (1, 3, 19A, y 7F) el serotipo 3 en particular se ha asociado con la neumonía necrotizante.

El *Streptococcus pneumoniae* es también la principal causa de enfermedad no invasiva en niños, particularmente de otitis media aguda (OMA). La OMA es una enfermedad infantil común, con más de 60% de los niños que experimentan un episodio por 1 y más del 90% de los niños que experimentan un episodio por cada 5 años de vida. Antes de la introducción en los Estados Unidos de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente en el año 2000, aproximadamente 24,5 millones de visitas de atención ambulatoria y 490.000 procedimientos por miringotomía con colocación de tubo fueron atribuidos anualmente a la otitis media. La incidencia pico de la OMA es a los 6-18 meses de edad. La otitis media es menos común, pero ocurre en niños mayores. En el informe de vigilancia de 1990 realizado por los CDC, la otitis media fue el diagnóstico de enfermedad principal más común en niños de 2-10 años de edad. Las complicaciones de la OMA incluyen la efusión persistente del oído medio, la otitis media crónica, la pérdida transitoria de la audición o retardo del habla y, si se deja sin tratamiento, puede conducir a enfermedades más serias como mastoiditis y meningitis. El *S. pneumoniae* es una causa importante de la OMA. Es el patógeno bacteriano más comúnmente aislado del líquido del oído medio, identificado en 20%-40% de los cultivos del líquido del oído medio en la OMA. La otitis media neumocócica está asociada con mayores tasas de fiebre y es menos probable que se resuelva espontáneamente que la OMA debido al *H. influenzae* o el *M. catarrhali*s no tipificables.

En 2 estudios clínicos se evaluó la eficacia de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente contra la otitis media: un estudio en lactantes finlandeses en el Instituto Nacional de Salud Pública y en el estudio esencial de eficacia en lactantes de Estados Unidos en el Northern California Kaiser Permanente (NCKP). El estudio finlandés sobre Otitis Media (FinOM) fue un estudio aleatorizado, doble ciego en el que 1662 lactantes fueron asignados aleatoriamente y en partes iguales para recibir a los 2, 4, 6, y 12-15 meses de edad la vacuna neumocócica conjugada 7 valente o una vacuna de control (vacuna contra la Hepatitis B [Hep B]). En este estudio, se les solicitó a los padres de los participantes traer a sus hijos a las clínicas del estudio si presentaban infecciones respiratorias o

síntomas que sugerían OMA. Si se diagnosticaba OMA, se realizaba timpanocentesis y el líquido del oído medio se cultivaba. Si se aislaba *S. pneumoniae*, se realizaba la serotipificación; el criterio de evaluación primario fue la eficacia contra los episodios de OMA causados por los serotipos de la vacuna en la población por protocolo. En el estudio en NCKP, la eficacia de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente contra la otitis media se evaluó desde el inicio del estudio en octubre de 1995 hasta abril de 1998. El análisis de la otitis media incluyó 34.146 lactantes asignados aleatoriamente para recibir la vacuna neumocócica conjugada 7 valente (N=17.070), o la vacuna de control (N=17.076), a los 2, 4, 6, y 12-15 meses de edad. En este estudio, no se realizaron timpanocentesis periódicas, y no se utilizó por los médicos del estudio una definición estándar de otitis media. Los criterios de evaluación primarios para la otitis media fueron la eficacia contra todos los episodios de otitis media en la población por protocolo.

La eficacia de la vacuna contra episodios de OMA debidos a los serotipos de la vacuna evaluada en el estudio finlandés fue de 57% (IC 95%, 44-67%) en la población por protocolo y de 54% (IC 95%, 41-64%) en la población por intención de tratar. En el estudio finlandés se evaluó también la eficacia de la vacuna contra los episodios de OMA debidos a los serotipos de la vacuna (6A, 9N, 18B, 19A, 23A) y fue de 51% (IC 95%, 27, 67) en la población por protocolo y de 44% (IC 95%, 20, 62) en la población de intención de tratamiento. Se presentó un aumento no significativo en los episodios de OMA causados por serotipos no relacionados con la vacuna en la población por protocolo, lo que sugiere que los niños que recibieron la vacuna neumocócica conjugada 7 valente presentan un aumento en los riesgos de otitis media debido a los serotipos neumocócicos no presentes en la vacuna, en comparación con los niños que recibieron la vacuna de control. Sin embargo, la vacunación con la vacuna neumocócica conjugada 7 valente redujo el total de episodios de otitis media neumocócica. En el estudio NCKP, en el que el criterio de evaluación era todos los episodios de otitis media sin importar la etiología, la eficacia de la vacuna fue 7% (IC 95%, 4-10%) y 6% (IC 95%, 4-9%), respectivamente, en los análisis por protocolo e intención de tratamiento. En los 2 estudios se evaluaron también otros criterios de evaluación de la otitis media. La OMA recurrente, definida como 3 episodios en 6 meses o 4 episodios en 12 meses, se redujo en 9% en las poblaciones por protocolo e intención de tratamiento (IC 95%, 3-15% en la población por protocolo e IC 95%, 4-14% en la población de intención de tratamiento) en el estudio NCKP; una tendencia similar fue observada en el estudio finlandés. El estudio en el NCKP demostró también una reducción del 20% (IC 95%, 2, 35) en la colocación de tubos de timpanostomía en el análisis de población por protocolo y 21% de reducción (IC 95%, 4, 34) en el análisis de la población con intención de tratar. Los datos obtenidos y acumulados en el estudio en el NCKP durante un periodo de seguimiento extendido hasta abril 20 de 1999, en el que un total de 37.866 niños fueron incluidos (18.925 en el grupo de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente y 18.941 en el grupo de control MnCC), mostró similitudes para los estimados de eficacia contra la otitis media para todos los criterios de evaluación.

Similar a la experiencia con ENI, en los Estados Unidos se han observado reducciones en OMA desde la introducción de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente como una vacuna periódica en lactantes. Como la timpanocentesis diagnóstica no se realiza de forma periódica en los Estados Unidos, se tiene disponible menos información sobre el cambio en la distribución de los serotipos neumocócicos causantes de la enfermedad. Sin embargo, los resultados de varios estudios recientes sugieren que los serotipos de la vacuna no neumocócica conjugada 7 valente que no se encuentran presentes en la vacuna están también emergiendo como causas importantes de OMA o de sus complicaciones en niños (que incluye la mastoiditis, que actualmente equivale a 12% de todas las ENI en el Estudio Multicéntrico de Vigilancia Neumocócica Pediátrica en los Estados Unidos, causada en su totalidad en 2006-2007 por el serotipo 19A), y que estas de las vacunas no neumocócicas conjugadas 7 valente probablemente son resistentes a los agentes antimicrobianos utilizados comúnmente. Otra serie de aislamientos neumocócicos obtenidos de muestras de timpanocentesis recolectadas en 5 centros a lo largo de los Estados Unidos identificó el serotipo 3

como el más común, con un porcentaje menor para los serotipos 1 y 7.

Carga de la enfermedad para adultos

El *Streptococcus pneumoniae* es una importante amenaza para la salud mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que cada año 1,6 millones de personas mueren a causa de enfermedad neumocócica, de los cuales entre 600.000 y 800.000 son adultos. La enfermedad neumocócica se puede clasificar por el grado de invasión bacteriana, que es un factor predictivo de complicaciones y mortalidad. La ENI se define por el aislamiento de neumococo de un sitio normalmente estéril como sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural o líquido peritoneal. En los adultos, las presentaciones clínicas principales de ENI son la meningitis, bacteriemia o neumonía bacteriémica. La neumonía sin bacteriemia es la manifestación más común y grave no ENI.

Los adultos mayores de 50 años de edad, especialmente los mayores de 65 años de edad, tienen un riesgo mayor de desarrollar infecciones neumocócicas y son más propensos a desarrollar ENI con sus aumentos asociados de mortalidad, morbilidad y complicaciones. Otros factores de riesgo de las enfermedades neumocócicas graves son las circunstancias de vida y condiciones médicas subyacentes que también pueden relacionarse con adultos más jóvenes, por ejemplo, 18 años de edad y más. Las condiciones de vida pueden incrementar el riesgo individual de enfermedad neumocócica, en especial la residencia en un hogar de ancianos u cuidados en otras instalaciones a largo plazo. Las condiciones médicas significativas de riesgo son: inmunodeficiencia congénita o adquirida; enfermedad de células falciformes; asplenia; infección por virus de inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH/SIDA); enfermedades hematológicas malignas, enfermedad cardiaca crónica, pulmonar (incluido asma), renal, o hepática; cáncer; fístula de líquido cefalorraquídeo (CFS, por sus siglas en inglés); diabetes; alcoholismo o tabaquismo crónicos; trasplante de órganos o trasplante de células hematopoyéticas; e implante coclear. Entre los pacientes hospitalizados en los Estados Unidos, la tasa de mortalidad de todos los casos de ENI se mantiene alta (12%-16%) y aumenta en la mayoría de los subgrupos incluidos aquellos con edad avanzada, comorbilidades, complicaciones de ENI y en los que han requerido ingreso en unidades de cuidados intensivos. A pesar de los avances en la ciencia médica durante las últimas décadas, ha habido pocos cambios en las tasas de mortalidad desde la introducción de la penicilina.

La incidencia de ENI informada a nivel mundial fluctúa en el rango de 45 a 90 por 100.000 habitantes. Antes de la introducción de la vacuna no neumocócica conjugada 7 valente en Programas Nacionales de Inmunización (PNI), la incidencia de ENI para los adultos canadienses de 65 años de edad varió de 16 a 31 por 100.000, mientras que, para los residentes de los EE.UU. de la misma edad, la incidencia de ENI se ubicó entre 60 y 65 por 100.000 (con tasas de 190/100. 000 documentado entre los miembros de la Nación Navajo). La incidencia de ENI para los europeos mayores en el mismo grupo de edad osciló entre 41 en Suecia a 66 por 100.000 en Dinamarca, con una tasa particularmente alta documentada en los grupos de edad de más de 65 años, por ejemplo, en los Países Bajos o el Reino Unido. En los Estados Unidos, se ha observado una disminución de la enfermedad en adultos después del inicio de la vacunación infantil, presumiblemente debido a la reducción de la colonización neumocócica en los niños y se extendió a los adultos susceptibles (protección de grupo). Sin embargo, la incidencia de ENI en adultos, especialmente los ancianos, se ha mantenido alta en un rango desde 23 por 100.000 a 29,4 por 100.000. Aunque la incidencia estimada en los adultos menores de 65 años es más baja que en los adultos mayores de 65, la ENI también representa una carga de salud pública importante entre los adultos más jóvenes.

La neumonía es una de las enfermedades infecciosas más comunes y la presentación clínica más común de la enfermedad neumocócica en adultos. *S. pneumoniae* es la causa más frecuente de la neumonía adquirida en comunidad (NAC) y se estima que es responsable de aproximadamente el

30% de todos los casos de NAC que requieren hospitalización en adultos en los países desarrollados. La incidencia de neumonía no bacterémica causada por *S. pneumoniae* es difícil de determinar, debido a que el agente causal no se identifica en la mayoría de los casos. En los Estados Unidos, durante el año 2006, más de 4 millones de casos de neumonía (por cualquier causa) fueron informados en adultos. En Europa, las tasas de NAC varían por país y por grupo de edad y parámetro estudiado. En los países en desarrollo se ha observado tasas más altas de NAC, así como dentro de determinados grupos genéticos, en poblaciones con bajo nivel socioeconómico y en grupos con menor acceso a servicios de salud. La mortalidad de NAC por cualquier causa con un rango de 5% a 15% y NAC contribuye a una proporción significativa de admisiones a la unidad de cuidados intensivos (UCI). Los pacientes con neumonía causada por *S. pneumoniae* tienden a tener una enfermedad más grave con una mayor probabilidad de hospitalización debido a bacteremia, mayor necesidad de cuidados intensivos, y una mayor mortalidad En cuanto a la enfermedad neumocócica invasiva (ENI), el riesgo de neumonía neumocócica aumenta con la edad desde los 50 años, y es mayor en individuos de ≥65 años de edad. El riesgo también aumenta con afecciones médicas crónicas subyacentes, específicamente, asplenia anatómica o funcional, diabetes mellitus, asma, enfermedades cardiovasculares, pulmonares, renales o hepáticas, y es mayor en quienes están inmunodeprimidos, como personas con enfermedades hematológicas malignas o con infección por VIH.

Si bien es cierto los factores del huésped como la edad y condiciones comórbidas contribuyen a la probabilidad empeorar el pronóstico de ENI, ha habido un creciente reconocimiento de que la virulencia del patógeno y la resistencia antimicrobiana juegan un papel importante. Aunque más de 90 diferentes serotipos de *S. pneumoniae* han sido identificados, la enfermedad humana es causada por un grupo relativamente pequeño de serotipos que poseen factores de virulencia aún poco identificados que les permiten causar enfermedad. De acuerdo con un metaanálisis de los resultados de serotipificación de pacientes con neumonía, los serotipos 3, 6A, 6B, 9N, y 19F se asociaron, con significación estadística, a una mayor mortalidad en comparación con el serotipo 14, que se utiliza como referencia. Para los serotipos 19A y 23F, se observó una tendencia hacia una mayor mortalidad que no alcanzó significación estadística. A pesar de algunas variaciones regionales en la tasa de mortalidad, estas observaciones parecen ser una característica relativamente estable de los serotipos y parece ser independiente de la resistencia antimicrobiana.

La resistencia antimicrobiana aumenta la dificultad de tratar inicialmente algunos serotipos de *S. pneumoniae* con un antibiótico efectivo. A pesar de la gran variabilidad geográfica en la distribución de serotipos y la prevalencia de resistencia antimicrobiana, los serotipos 6A, 6B, 9V, 14, 15A, 19F, 19A y 23F tenían más probabilidades de mostrar resistencia a la penicilina y la eritromicina.

Prevenar® 13 valente proporciona una respuesta inmune contra las cepas prevalentes de S. pneumoniae incluidas las que más probablemente causan enfermedad, tienen resistencia antimicrobiana y se relacionan con un peor pronóstico.

Tabla 1: Mortalidad y resistencia de los serotipos seleccionados en adultos

Serotipo	3	6A	6B	9N	9V	14	15A	19A	19F	23F
Mortalidad	+	+	+	+				+/-	+	+/-
Resistencia		+	+		+	+	+	+	+	+

Estudios clínicos de inmunogenicidad de Prevenar® 13 valente en lactantes y niños

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha recomendado una concentración sérica de anticuerpos polisacáridos anticapsulares de 0,35 µg/ml medidos 1 mes después de la serie primaria en lactantes como la única concentración de anticuerpos de referencia para estimar la eficacia de las nuevas vacunas conjugadas neumocócicas contra ENI. Esta recomendación se basa, en gran parte, en la correlación observada entre la inmunogenicidad y la eficacia contra ENI, la cual fue obtenida en 3 estudios controlados con placebo con la vacuna neumocócica conjugada 7 valente o la vacuna polisacárida conjugada con CRM_{197} 9-valente bajo investigación. Estas concentraciones de referencia aplican únicamente a una población base y no se pueden utilizar para predecir la protección contra ENI de manera individual.

Respuestas inmunes luego de una serie primaria de 3 dosis para lactantes

Se han realizado estudios clínicos en varios países europeos, Canadá y los Estados Unidos que utilizan una variedad de esquemas de vacunación primaria. El porcentaje de lactantes que alcanzaron la concentración de anticuerpos IgG polisacáridos anticapsulares ≥0,35 µg/ml 1 mes después de 1 serie primaria de 3 dosis en estudios representativos se presenta a continuación (Tabla 2).

Tabla 2: Porcentaje de sujetos con concentraciones de anticuerpos IgG polisacáridos anticapsulares neumocócicos ≥0,35 µg/ml 1 mes después de la serie para lactantes

Serotipo	2, 3, 4 meses Alemania (6096A1-006)	2, 3, 4 meses Polonia (6096A 1-3000 Fabricación)	2, 4, 6 meses España (6096A 1-501)	2, 4, 6 meses Estados Unidos (6096A 1-004)	2, 4, 6 meses Estados Unidos Lote 1 (6096A 1-3005)	2, 4, 6 meses Estados Unidos Lote 2 (6096A 1-3005))	2, 4, 6 meses Estados Unidos Lote 3 (6096A 1-3005)	2, 4, 6 meses Canadá (6096A1 -3008)
	N=282 - 285	N=106 - 128	N=261 - 273	N=249 - 252	N=387 - 399	N=398 - 413	N=387 – 404	N=272 – 277
1	96,1	93,0	99,3	95,6	98,5	97,8	97,0	95,7
3	98,2	93,7	90,3	63,5	79,1	68,5	72,4	79,6
4	98,2	97,7	98,9	94,4	98,5	97,6	95,5	97,1
5	93,0	90,6	97,3	89,7	94,4	94,2	90,3	87,0
6A	91,9	85,2	97,4	96,0	98,2	98,1	95,5	96,4
6B	77,5	77,3	98,5	87,3	94,4	94,9	89,5	93,1
7F	98,6	100,0	100,0	98,4	99,7	99,8	99,0	98,6
9V	98,6	98,4	99,3	90,5	96,5	95,4	95,5	95,3
14	98,9	92,9	97,4	97,6	98,2	99,2	99,0	98,2
18C	97,2	96,1	98,1	96,8	98,0	97,8	95,8	96,4
19A	99,3	99,2	99,6	98,4	98,7	98,1	99,0	97,8
19F	95,8	98,4	99,3	98,0	99,2	97,8	97,5	98,5
23F	88,7	82,8	94,6	90,5	87,2	91,2	88,1	90,2

En los pacientes que recibieron Prevenar® 13 valente, los anticuerpos IgG de unión a antipolisacáridos para cada uno de los 13 serotipos demostró correlación con la actividad opsonofagocítica antibacteriana funcional (anticuerpos activos biológicamente). Los estudios clínicos demostraron también que la respuesta de Prevenar® 13 valente fue no-inferior a la de la vacuna neumocócica

conjugada 7 valente para todos los 13 serotipos utilizando un conjunto de criterios de no inferioridad inmunológica establecidos. Las respuestas inmunitarias provocadas por Prevenar® 13 valente para los 6 serotipos adicionales fue cuantitativamente mayor, para los anticuerpos de unión a polisacáridos y anticuerpos opsonofagocíticos que las respuestas provocadas por la vacuna neumocócica conjugada 7 valente.

Respuestas inmunes después de una serie primaria de 2 dosis

En 4 estudios se ha documentado la inmunogenicidad en lactantes después de 2 dosis. La proporción de lactantes que alcanzaron una concentración de IgG polisacáridos anticapsulares neumocócicos ≥0,35 µg/ml 1 mes después de la segunda dosis varió entre 79,6% y 98,5% para 11 de los 13 serotipos de la vacuna. Una menor proporción de lactantes alcanzó este umbral de concentración de anticuerpos para los serotipos 6B (27,9 % a 58,4%) y 23F (55,8% a 68,6%). Comparada con una serie de 3 dosis en lactantes, para la mayoría de los serotipos, las concentraciones geométricas medias (GMC) de IgG polisacáridos anticapsulares neumocócicos fueron menores después de una serie de 2 dosis en lactantes. No se ha establecido la efectividad clínica de una serie primaria de 2 dosis contra la OMA o la neumonía.

Respuestas inmunes secundarias luego de programas primarios de 2 dosis y 3 dosis

Las concentraciones de anticuerpos luego del refuerzo fueron mayores para 12 serotipos que las obtenidas después de series primarias en lactantes, lo que es coherente con la activación adecuada por la vacunación primaria (la inducción de memoria inmunológica). Para el serotipo 3, la concentración de anticuerpos luego de las series primarias en lactantes y la dosis de refuerzo fueron similares. Las respuestas de los anticuerpos a las dosis de refuerzo luego de la serie primaria de 2 dosis o 3 dosis en lactantes fueron similares para todos los 13 serotipos de la vacuna.

Para niños entre 7 meses y 5 años de edad, la edad apropiada para esquemas de vacunación en los programas de inmunización (como se describe en la sección 3) produce niveles de respuestas de los anticuerpos IgG polisacáridos anticapsulares a cada uno de los 13 serotipos que son al menos similares a las de las series primarias de 3 dosis en lactantes.

Respuestas inmunes secundarias para Prevenar® 13 valente luego de una serie primaria de 3 dosis para lactantes de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente o de Prevenar® 13 valente

En un estudio aleatorizado, con control activo y doble ciego, realizado en Francia, (6096A1-008) se asignaron aleatoriamente lactantes a 3 grupos en una proporción de 2:1:1: (1) Prevenar® 13 valente suministrada a los 2, 3, 4 y 12 meses o (2) vacuna neumocócica conjugada 7 valente suministrada a los 2, 3 y 4 meses seguida por Prevenar® 13 valente a los 12 meses o (3) vacuna neumocócica conjugada 7 valente suministrada a los 2, 3, 4 y 12 meses. Las concentraciones geométricas medias de las respuestas de los anticuerpos IgG polisacáridos anticapsulares a cada uno de los 13 serotipos en los 3 grupos se presentan en la Tabla 3. Las GMC para los 7 serotipos de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente no fueron diferentes en los 3 grupos. Aunque las GMC para pacientes que recibieron los 6 serotipos adicionales a los presentes en la vacuna neumocócica conjugada 7 valente / Prevenar®13 valente, estuvieron por debajo de las observadas con el régimen de Prevenar®13 valente de 4 dosis (excepto para el serotipo 3), estas fueron al menos comparables a las observadas en una serie primaria de 3 dosis en los lactantes en los estudios (6096A1-004) y (6096A1-3005). Esta comparación de las respuestas de las series para lactantes es similar a la realizada con la vacuna neumocócica conjugada 7 valente para establecer los esquemas de inmunización en lactantes mayores y niños.

Tabla 3: Concentraciones medias geométricas de anticuerpos neumocócicos IgG polisacáridos anticapsulares (µg/ml) 1 mes después de la vacunación					
Serotipo	**13v/13v Postpárvulo (6096A1-008) N=233-236**	**7v/13v Postpárvulo (6096A1-008) N=108-113**	**7v/7v Postpárvulo (6096A1-008) N=112-127**	**13v Postlactancia (6096A1-004) N=249-252**	**13v Postlactancia (6096A1-005) N=1172-1213**
1	4,08	1,83	0,04	2,03	1,78
3	0,99	1,32	0,10	0,49	0,56
4	4,20	4,04	4,85	1,31	1,46
5	3,30	1,14	0,53	1,33	1,24
6A	6,14	2,60	1,54	2,19	2,21
6B	8,99	10,33	9,63	2,10	2,51
7F	4,52	3,71	0,05	2,57	2,57
9V	2,59	2,29	3,24	0,98	1,09
14	9,52	7,81	10,83	4,74	5,09
18C	2,30	2,43	2,81	1,37	1,37
19A	9,50	5,33	3,98	2,07	1,91
19F	5,18	3,73	4,11	1,85	2,15
23F	3,01	3,12	3,69	1,33	1,18

Infantes pretérmino (B1851037 [6096A1-4001]

Se evaluó la seguridad e inmunogenicidad de Prevenar® 13 valente administrada a los 2, 3, 4 y 12 meses de edad en 100 lactantes nacidos prematuramente (edad gestacional estimada [EGA] media, 31 semanas; rango, 26 a 36 semanas) y se compararon con 100 lactantes nacidos a término (EGA media, 39 semanas; rango 37 a 42 semanas). Más del 85% de los sujetos en el grupo pretérmino en la población de inmunogenicidad evaluable alcanzaron una concentración de anticuerpo **IgG** neumocócico polisacárido ≥0,35 µg/ml 1 mes después de la serie para lactantes para todos los serotipos excepto los serotipos 5 (71,7%), 6A (82,7%), y 6B (72,7%) en el grupo pretérmino. Para estos 3 serotipos, la proporción de respuesta entre lactantes pretérmino fue significativamente más baja que entre los lactantes a término. Un (1) mes después de la dosis al bebé, se observó la evidencia de imprimación dado que la proporción de sujetos en cada grupo en la población de inmunogenicidad en lactantes evaluables que alcanzó este mismo umbral de concentración de anticuerpos fue mayor que el 97%, excepto para el serotipo 3 (70,6% en lactantes pretérmino y 79,3% en lactantes a término). En general, los GMC IgG específicos del serotipo fueron más bajos para lactantes pretérmino que para lactantes a término.

Lactantes mayores y niños no vacunados previamente

En un estudio abierto con Prevenar® 13 valente realizado en Polonia (6096A1-3002), se administró a niños de 7 - 11 meses de edad, 12 - 23 meses y ≥de 24 meses a 5 años de edad (antes del sexto cumpleaños) que no habían sido tratados previamente con la vacuna neumocócica conjugada, 3, 2 o 1 dosis de Prevenar® 13 valente de acuerdo con los programas apropiados para la edad (vea sección **4.2 posología y método de administración**). Las concentraciones séricas de IgG fueron medidas 1 mes después de la dosis final en cada grupo etario y los datos se presentan en la Tabla 4.

Estos programas de inmunización de puesta al día apropiados produjeron niveles de respuestas de anticuerpos IgG polisacáridos anticapsulares para cada uno de los 13 serotipos que son al menos comparables a los obtenidos con la serie primaria de 3 dosis en lactantes.

Tabla 4: Concentraciones medias geométricas de anticuerpos neumocócicos IgG polisacáridos anticapsulares (µg/ml) 1 mes después de la Vacunación (en estudio 6096A1-3002)			
Serotipo	**7-11 meses de edad (N = 83 – 84)**	**12-23 meses de edad (N = 104 – 110)**	**≥24 meses a 5 años de edad (N = 135 – 152)**
1	2,88	2,74	1,78
3	1,94	1,86	1,42
4	3,63	4,28	3,37
5	2,85	2,16	2,33
6A	3,72	2,62	2,96
6B	4,77	3,38	3,41
7F	5,30	5,99	4,92
9V	2,56	3,08	2,67
14	8,04	6,45	2,24
18C	2,77	3,71	2,56
19A	4,77	4,94	6,03
19F	2,88	3,07	2,53
23F	2,16	1,98	1,55

Administración simultánea con otras vacunas en lactantes y niños

En los estudios 6096A1-004, 6096A1-3005 y 6096A1-3008 las vacunas pediátricas periódicas fueron administradas en la misma consulta en la que se administró Prevenar® 13 valente. Las respuestas inmunitarias de los antígenos de las vacunas simultáneas seleccionadas se compararon en los lactantes que recibieron la vacuna neumocócica conjugada 7 valente y Prevenar® 13 valente. La proporción de las respuestas a los niveles de anticuerpos preestablecidos se presentan en la Tabla 5. Las respuestas para todos los antígenos en los pacientes que recibieron Prevenar® 13 valente fue similar a la de los que recibieron la vacuna neumocócica conjugada 7 valente y cumplen los criterios formales para no inferioridad. Las respuestas para varicela medidas utilizando un kit ELISA para células enteras comercialmente disponible, diseñado para detectar la inmunidad después de infección natural, fueron bajas en ambos grupos, pero no existió evidencia de interferencia con la respuesta inmunitaria de Prevenar® 13 valente administrada simultáneamente.

Tabla 5: Sujetos que alcanzaron un nivel de anticuerpos preestablecido para los antígenos de las vacunas (en estudio 6096A1-004, estudio 6096A1-3005 y estudio 6096A1-3008)		
Nombre de la vacuna/antígeno de la vacuna (nivel de anticuerpos preestablecido)	**% de pacientes que respondieron a Prevenar® 13 valente (n^a/N^b)**	**% de pacientes que respondieron a la vacuna neumocócica conjugada 7 valente (n^a/N^b)**
Respuestas para Pediarix (DTaP-IPV-HepB) después de la serie de 3 dosis para lactantes		
Dip (≥0,1 UI/ml)	95,7 (223/233)	96,1 (221/230)
Tet (≥0,1 UI/ml)	98,4 (181/184)	98,5 (193/196)
PT ≥16,5 UE/ml	94,1 (225/239)	95,0 (228/240)

FHA ≥40,5 UE/ml	96,7 (231/239)	95,0 (228/240)
PRN ≥26 UE/ml	93,7 (224/239)	95,8 (230/240)
Polio Tipo I (título ≥1:8)	100,0 (183/183)	100,0 (187/187)
Polio Tipo II (título ≥1:8)	98,9 (181/183)	99,5 (186/187)
Polio Tipo III (título ≥1:8)	100,0 (182/182)	99,5 (186/187)
HBV ≥10,0 mUI/ml	100,0 (153/153)	100,0 (173/173)
Respuestas para ActHIB (PRP) después de la serie para lactantes		
Hib (PRP) (≥0,15 µg/ml)	97,9 (232/237)	97,8 (225/230)
Hib (PRP) (≥1,0 µg/ml)	77,6 (184/237)	78,3 (180/230)
Respuestas para Pentacel (DTaP-IPV-Hib) después de la serie para lactantes		
Hib (PRP) (≥0,15 µg/ml)	97,8 (266/272)	99,6 (265/266)
Hib (PRP) (≥1,0 µg/ml)	81,6 (222/272)	84,6 (225/266)
PT ≥12,0 UE/ml	98,6 (278/282)	96,0 (266/277)
FHA ≥20,0 UE/ml	99,3 (281/283)	95,7 (266/278)
PRN ≥7,0 UE/ml	96,8 (274/283)	96,0 (266/277)
FIM ≥4,0 UE/ml	93,6 (264/282)	95,3 (262/275)
Respuestas para PedvaxHIB (PRP-OMP) a los 12 - 15 meses después de la serie para lactantes con ActHIB		
Hib (PRP) (≥0,15 µg/ml)	100,0 (230/230)	100,0 (214/214)
Hib (PRP) (≥1,0 µg/ml)	90,4 (208/230)	92,1 (197/214)
Respuestas para ProQuad (MMR-Varicela) a los 12 - 15 meses		
Sarampión (≥1,10 I.V.)	96,4 (213/221)	97,1 (204/210)
Paperas (≥1,10 I.V.)	76,5 (169/221)	72,9 (153/210)
Rubéola (≥15 UI/ml)	91,9 (192/209)	90,7 (185/204)
Varicela (≥1,09 I.V.)	26,7 (59/221)	21,9 (46/210)

[a] Número de pacientes que alcanzaron el nivel de anticuerpos preestablecido.
[b] Número de sujetos en la población evaluable para inmunogenicidad.

Niños y adolescentes de 5 - 17 años de edad

En el estudio 6096A1-3011 en los Estados Unidos, en niños de 5 a <10 años de edad, vacunados previamente con al menos 1 dosis de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente, en niños y adolescentes de 10-17 años que no habían recibido la vacuna neumocócica, 1 dosis de Prevenar®13 valente provocó respuestas inmunitarias a los 13 serotipos.

En niños de 5 a <10 años de edad, las concentraciones séricas de IgG para los 7 serotipos comunes un mes después de la administración/vacunación de una sola dosis de Prevenar® 13 valente fueron no-inferiores (es decir, el límite inferior del 95% IC bilateral para la relación media geométrica [GMR] de >0,5) a aquellos provocada por la cuarta dosis de la vacuna conjugada neumocócica 7 valente a los 12-15 meses de edad (estudio 6096A1-3005). Además, las concentraciones de IgG provocada por una sola dosis de Prevenar® 13 valente para los 6 serotipos adicionales en niños de 5 a <10 años de edad fueron no-inferiores a aquellos provocados por la cuarta dosis de Prevenar® 13 valente a los 12-15 meses de edad (estudio 6096A1-3005), como se muestra en las tablas 6 y 7.

Tabla 6: Comparación de las GMC de IgM (µg/ml) para 7 serotipos originales después de una dosis de Prevenar® 13 valente (estudio 6096A1-3011) con relación a la vacuna neumocócica conjugada 7 valente después de la cuarta dosis (estudio 6096A1-3005)[a]

	Grupo vacunado (enrolado/aleatorizado)							
	Prevenar® 13 valente 5 a <10 años de edad (estudio 6096A1-3011)			Vacuna neumocócica conjugada 7 valente 12-15 meses de edad (estudio 6096A1-3005)				
Serotipo	**n[b]**	**GMC[c]**	**(95% IC[d])**	**n[b]**	**GMC[c]**	**(95% IC[d])**	**Razón[e]**	**(95% IC[f])**
Común								
4	169	8,45	(7,24, 9,87)	173	2,79	(2,45, 3,18)	3,03	(2,48, 3,71)
6B	171	53,56	(45,48, 63,07)	173	9,47	(8,26, 10,86)	5,66	(4,57, 6,99)
9V	171	9,51	(8,38, 10,78)	172	1,97	(1,77, 2,19)	4,83	(4,10, 5,70)
14	169	29,36	(24,78, 34,78)	173	8,19	(7,31, 9,18)	3,58	(2,93, 4,39)
18C	171	8,23	(7,13, 9,51)	173	2,33	(2,05, 2,65)	3,53	(2,91, 4,29)
19F	171	17,58	(14,95, 20,67)	173	3,31	(2,87, 3,81)	5,31	(4,29, 6,58)
23F	169	11,26	(9,79, 12,95)	173	4,.49	(3,86, 5,23)	2,.51	(2,04, 3,08)

[a] Población evaluable de Inmunogenicidad.
[b] n = número de sujetos con una concentración determinada de anticuerpos para el serotipo específico.
[c] Concentración de la media geométrica (GMC, por sus siglas en inglés) fueron calculadas utilizando todos los sujetos con datos disponibles para la extracción de sangre específica. GMC después de la cuarta dosis de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente (estudio 6096A1-3005).
[d] Intervalo de confianza (IC) están detrás de las trasformaciones de un intervalo de confianza en la distribución t de student para el logaritmo de la media de las concentraciones.
[e] Razón de GMCs: Prevenar® 13 valente (estudio 6096A1-3011) con vacuna neumocócica conjugada 7 valente (estudio 6096A1-3005).
[f] IC para la proporción son retrotransformaciones de un intervalo de confianza base en la distribución t de Studet para la diferencia de la media de los logaritmos de la medidas (Prevenar® 13 valente [estudio 6096A1-3011] – vacuna neumocócica conjugada 7 valente [estudio 6096A1-3005].

Nota: los números NCT en clinicaltrials.gov son como siguen: (estudio 6096A1-3011) NCT00761631, (estudio 6096A1-3005) NCT00444457.

Tabla 7: Comparación de las GMC de IgM (µg/ml) para 6 serotipos adicionales después de una sola dosis de Prevenar® 13 valente (estudio 6096A1-3011) con relación a Prevenar® 13 valente en estudio 6096A1-3005 después de la cuarta dosis (estudio 6096A1-3005)[a]

	Grupo vacunado (enrolado/aleatorizado)							
	Prevenar® 13 valente (5 a <10 años) (estudio 6096A1-3011)			Prevenar® 13 valente (12 a 15 meses) (estudio 6096A1-3005)				
Serotipo	**N[b]**	**GMC[c]**	**(95% IC[d])**	**n[b]**	**GMC[c]**	**(95% IC[d])**	**Razón[e]**	**(95% IC[f])**
Adicional								
1	171	3,57	(3,05, 4,18)	1068	2,90	(2,75, 3,05)	1,23	(1,07, 1,42)
3	171	2,38	(2,07, 2,74)	1065	0,75	(0,72, 0,79)	3,17	(2,78, 3,62)
5	171	5,52	(4,82, 6,32)	1068	2,85	(2,72, 2,98)	1,94	(1,71, 2,20)
6A	169	21,51	(18,15, 25,51)	1063	7,11	(6,78, 7,46)	3,03	(2,64, 3,47)
7F	170	6,24	(5,49, 7,08)	1067	4,39	(4,18, 4,61)	1,42	(1,24, 1,62)
19A	170	17,18	(15,.01, 19,67)	1056	8,44	(8,05, 8,86)	2,03	(1,78, 2,32)

[a] Población evaluable de Inmunogenicidad.
[b] n = número de sujetos con una concentración determinada de anticuerpos para el serotipo específico.
[c] Concentración de la media geométrica (GMC, por sus siglas en inglés) fueron calculadas utilizando todos los sujetos con datos disponibles para la extracción de sangre específica. GMC después de la cuarta dosis de Prevenar® 13 valente (estudio 6096A1-3005).
[d] Intervalo de confianza (IC) están detrás de las trasformaciones de un intervalo de confianza en la distribución t de student para el logaritmo de la media de las concentraciones.
[e] Razón de GMC: Prevenar® 13 valente (estudio 6096A1-3011) con referencia a Prevenar® 13 valente (estudio 6096A1-3005).
[f] IC para la proporción son retrotransformaciones de un intervalo de confianza base en la distribución t de Studet para la diferencia de la media de los logaritmos de la medidas (Prevenar® 13 valente (estudio 6096A1-3011) – Prevenar® 13 valente (estudio 6096A1-3005))
Nota: los números NCT en clinicaltrials.gov son como siguen: (Estudio 6096A1-3011) x NCT00761631, (Estudio 6096A1-3005) NCT00444457

En los niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad, las Media geométrica de los títulos (GMT, por sus siglas en inglés) de actividad opsonofagocíticas (OPA) un mes después de la vacunación fueron no-inferiores (es decir, el límite inferior de 95% IC bilateral para el GMR >0,5) las GMTs de OPA en el grupo de 5 a <10 años de edad para 12 de los 13 serotipos (excepto para el serotipo 3), como se muestra en la Tabla 8.

Tabla 8: Comparación de las GMT de OPA después de la vacunación neumocócica, Prevenar® 13 valente (10-17 años) en comparación a Prevenar® 13 valente (5 a <10 años) en estudio 6096A1-3011[a]

	Grupo de vacunación							
	Prevenar® 13 valente (10-17 años)			Prevenar® 13 valente (5 a <10 años)				
Serotipo	**n[b]**	**GMT[c]**	**(95% IC[d])**	**n[b]**	**GMT[c]**	**(95% IC[d])**	**Razón[e]**	**(95% IC[f])**
Común								
4	188	6912	(6101,2, 7831,4)	181	4629	(4017,2, 5334,3)	1,5	(1,24, 1,80)
6B	183	14224	(12316,4, 16427,3)	178	14996	(13164,1, 17083,1)	0,9	(0,78, 1,15)
9V	186	4485	(4001,1, 5027,5)	180	4733	(4203,3, 5328.4)	0,9	(0,80, 1,12)

Tabla 8: Comparación de las GMT de OPA después de la vacunación neumocócica, Prevenar® 13 valente (10-17 años) en comparación a Prevenar® 13 valente (5 a <10 años) en estudio 6096A1-3011[a]

	Grupo de vacunación							
	Prevenar® 13 valente (10-17 años)			Prevenar® 13 valente (5 a <10 años)				
Serotipo	**n[b]**	**GMT[c]**	**(95% IC[d])**	**n[b]**	**GMT[c]**	**(95% IC[d])**	**Razón[e]**	**(95% IC[f])**
14	187	6894	(6028,3, 7884,0)	176	4759	(4120,4, 5497.0)	1,4	(1,19, 1,76)
18C	182	6263	(5436,4, 7215,1)	175	8815	(7738,2, 10041.0)	0,7	(0,59, 0,86)
19F	184	2280	(1949,4, 2667,6)	178	1559	(1293,3, 1878.9)	1,5	(1,15, 1,86)
23F	187	3808	(3354,.7, 4322,6)	176	3245	(2818,8, 3735.5)	1,2	(0,97, 1,42)
Adicional								
1	189	319	(271,2, 376,0)	179	187	(160,4, 218,6)	1,7	(1,36, 2,13)
3	181	114	(100,4, 129,4)	178	202	(180,9, 226,3)	0,6	(0,48, 0,67)
5	183	336	(270,3, 417,6)	178	491	(426,3, 565,3)	0,7	(0,53, 0,89)
6A	182	9928	(8457,0, 11654,8)	178	7514	(6350,8, 8890,7)	1,3	(1,05, 1,67)
7F	185	6584	(5829,4, 7435,5)	178	10334	(9099,0, 11736,8)	0,6	(0,53, 0,76)
19A	187	1276	(1131,7, 1439,0)	180	1180	(1047,5, 1329,4)	1,1	(0,91, 1,28)

[a] Población evaluable de Inmunogenicidad.
[b] n = número de sujetos con una concentración determinada de anticuerpos para el serotipo específico.
[c] Media geométrica de los títulos (GMT) fueron calculadas utilizando todos los sujetos con datos disponibles para la extracción de sangre específica.
[d] Intervalos de confianza (IC) son retrotrasformaciones de un intervalo de confianza en la distribución t de Student para el logaritmo de la media de los títulos.
[e] Razón de GMT: Prevenar® 13 valente (10–17 años) con referencia a Prevenar® 13 valente (5[a] <10 años).
[f] IC para la proporción que están detrás de las transformaciones de un intervalo de confianza base en la distribución t de Studet para la diferencia de la media de los logaritmos de la medidas (Prevenar® 13 valente (10–17 años) – Prevenar® 13 valente (5 a <10 años))

Efectividad de Prevenar® 13

Enfermedad neumocócica invasiva (ENI)

Cuatro años después de la introducción de Prevenar® como una serie primaria de dos dosis más una dosis de refuerzo en el segundo año de vida y con una captación de la vacuna del 94%, se informó una reducción del 98% (IC del 95%; 99) de la enfermedad causada por los 7 serotipos de la vacuna en Inglaterra y Gales. Posteriormente, cuatro años después del cambio a Prevenar® 13, la reducción adicional en la incidencia de ENI debido a los 7 serotipos en Prevenar® osciló desde 76% en niños menores de 2 años de edad a 91% en niños de 5 a 14 años de edad. En la Tabla 9 se muestran las reducciones específicas de los serotipos por grupo etario para cada uno de los 5 serotipos adicionales en Prevenar® 13 (no se observaron casos de ENI de serotipo 5) y variaron del 68% (serotipo 3) al 100% (serotipo 6A) para niños menores de 5 años de edad. También se observaron reducciones

importantes en la incidencia en grupos etarios mayores que no habían sido vacunados con Prevenar® 13 (efecto indirecto).

Tabla 9: Número de Casos Específicos de Serotipo y Reducciones de Incidencia de ENI en 2013/14 en Comparación a 2008/09-2009/10 (2008/10) por Edad en Inglaterra y Gales									
	<5 años de edad			**5 a 64 años de edad**			**≥65 años de edad**		
	2008-10§	2013/14§	% de reducción de incidencia (IC del 95%*)	2008-10§	2013/14§	% de reducción de incidencia (IC del 95%*)	2008-10§	2013/14§	% de reducción de incidencia (IC del 95%*)
Serotipos adicionales cubiertos por Prevenar®13									
1	59 (54)	5 (5)	91% (98%; 68%)**	458 (382)	77 (71)	83% (88%; 74%)**	102 (89)	13 (13)	87% (94%; 72%)**
3	26 (24)	8 (8)	68% (89%; 6%)	178 (148)	73 (68)	59% (72%; 38%)**	256 (224)	143 (146)	44% (57%; 27%)**
6A	10 (9)	0 (0)	100% (100%; 62%)**	53 (44)	5 (5)	90% (97%; 56%)**	94 (82)	5 (5)	95% (99%; 81%)**
7F	90 (82)	8 (8)	91% (97%; 74%)**	430 (361)	160 (148)	63% (71%; 50%)**	173 (152)	75 (77)	56% (70%; 37%)**
19A	85 (77)	7 (7)	91% (97%; 75%)**	225 (191)	104 (97)	54% (65%; 32%)**	279 (246)	97 (99)	65% (75%; 53%)**

§ Corregido para la proporción de muestras serotipificadas, edad faltante, denominador comparado con 2009/10, y para la tendencia de la enfermedad neumocócica invasiva total hasta el 2009/10 (luego de la cual no se aplicó ninguna corrección para la tendencia).

* IC del 95% exagerado de un intervalo de Poisson basado en un exceso de dispersión de 2·1 visto desde el modelado de todos los datos de ENI del 2000-06 anterior a Prevenar®.

** p<0,005 para cubrir el 6A donde p= 0,002

Otitis media (OM)

Se documentó el impacto de Prevenar® 13 con una serie primaria de dos dosis más una dosis de refuerzo en el segundo año de vida sobre la OM, en un sistema de vigilancia activo basado en la población en Israel con cultivo del líquido del oído medio por timpanocentesis en niños menores de 2 años de edad con OM. Luego de la introducción de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente y posteriormente de Prevenar® 13 ocurrió una caída en la incidencia del 96% de OM para los serotipos de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente más el serotipo 6A y una caída en la incidencia del 85% para los serotipos adicionales 1, 3, 5, 7F y 19A en Prevenar® 13.

En un estudio de vigilancia, prospectivo, basado en la población y a largo plazo realizado en Israel entre 2004 y 2015 luego de la introducción de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente y posteriormente Prevenar® 13 las reducciones de bacterias no neumocócicas aisladas de niños <3 años de edad con OM fueron de 75% para todos los casos de NTHi y de 81% y 62% para los casos de OM debido a *M. catarrhalis* y *S. pyogenes*, respectivamente.

Neumonía

En un estudio multicéntrico observacional en Francia que comparó los periodos antes y después del cambio de vacuna neumocócica conjugada 7 valente a Prevenar® 13, hubo una reducción del 16% en todos los casos de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en los departamentos de urgencias en niños de 1 mes a 15 años de edad. Las reducciones fueron del 53% ($p < 0{,}001$) para los casos de NAC con derrame pleural y del 63% ($p < 0{,}001$) para los casos de NAC neumocócica confirmada microbiológicamente. En el segundo año luego de la introducción de Prevenar® 13 el número total de casos de NAC debido a los 6 serotipos adicionales de la vacuna en Prevenar® 13 se redujo en un 74% (de 27 a 7 aislamientos).

En un sistema de vigilancia en curso (2002 a 2013) para documentar el impacto de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente y posteriormente de Prevenar® 13 sobre la NAC en niños menores de 5 años en el sur de Israel utilizando una serie primaria de dos dosis con una dosis de refuerzo en el segundo año de vida, hubo una reducción del 68% (IC del 95%: 73; 61) en las visitas de pacientes ambulatorios y de un 32% (IC del 95%: 39; 22) en hospitalizaciones a causa de NAC alveolar luego de la introducción de Prevenar® 13 cuando se comparó al periodo anterior a la introducción de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente.

Reducción de la Resistencia Antimicrobiana (AMR)

Luego de la introducción de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente y posteriormente Prevenar® 13, se demostró una reducción en la AMR como resultado de la reducción directa de serotipos y clones asociados con la AMR a partir de la población (incluido 19A), una reducción de transmisión (efectos colectivos) y una reducción en el uso de agentes antimicrobianos.

En un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado realizado en Israel, que comparó la vacuna neumocócica conjugada 7 valente y Prevenar® 13 que reportaba la adquisición de *S. pneumoniae*, las reducciones de los serotipos 19A, 19F y 6A no susceptibles a penicilina, eritromicina, clindamicina, penicilina más eritromicina, o múltiples medicamentos (≥3 antibióticos) oscilaron entre un 34% y un 62% dependiendo del serotipo y el antibiótico.

El análisis de los datos provenientes de los Centros de Estados Unidos para el Control y Prevención de Enfermedades evaluó las tendencias temporales para cuatro clases de antibióticos y mostró que,

comparado con 2009 (último año de uso de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente en los Estados Unidos, después de lo cual se remplazó con Prevenar® 13), en 2013 la incidencia anual de ENI debido a neumococos no susceptibles a macrólidos, cefalosporinas, penicilinas y tetraciclinas había disminuido en un 63%, 81%, 83% y 81% en niños menores de 5 años de edad y un 24%, 49%, 57% y 53% en personas 65 años de edad y mayores, respectivamente.

Efecto de Prevenar® 13 valente sobre el estado de portador nasofaríngeo

En un estudio de vigilancia en Francia en niños que presentaban OMA, se evaluaron los cambios en el estado de portador nasofaríngeo de serotipos neumocócicos luego de la introducción de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente y subsecuentemente Prevenar® 13 valente. Prevenar® 13 valente redujo significativamente el estado de portador nasofaríngeo de los seis serotipos adicionales (y del serotipo 6C) combinados y de los serotipos individuales 6C, 7F, 19A, en comparación con la vacuna neumocócica conjugada 7 valente. También se observó una reducción en la portación para el serotipo 3 (2,5% vs. 1,1% p= 0,1). No se observó portación de los serotipos 1 o 5.

El efecto de la vacunación neumocócica conjugada sobre el estado de portador nasofaríngeo se estudió en un estudio aleatorizado, doble ciego (6069A1-3006), en el cual lactantes recibieron Prevenar® 13 valente o la vacuna neumocócica conjugada 7 valente a los 2, 4, 6 y 12 meses de edad en Israel. Prevenar® 13 valente redujo significativamente el estado de portador nasofaríngeo recientemente identificado de los 6 serotipos adicionales (y del serotipo 6C) combinados y de los serotipos individuales 1, 6A, 6C, 7F, 19A, en comparación con la vacuna neumocócica conjugada 7 valente. No se observó reducción en el serotipo 3 y para el serotipo 5 la colonización fue demasiado infrecuente para evaluar su impacto. Para 6 de los 7 serotipos comunes restantes, se observaron tasas similares de adquisición por transporte nasofaríngeo en ambos grupos de vacunas; para el serotipo 19F, se observó una reducción significativa.

Estudio de Eficacia en adultos de 65 años y mayores

La eficacia contra la NAC neumocócica y ENI por serotipo vacunal (TV) se evaluó en un estudio a gran escala aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (Ensayo de Inmunización Contra Neumonía Adquirida en la Comunidad en Adultos-[CAPiTA-por sus siglas en ingles]) en los Países Bajos. 84.496 sujetos de 65 años y mayores recibieron una dosis única de la vacuna de Prevenar® 13 o placebo en una proporción aleatorizada de 1:1.

La eficacia de Prevenar® 13 en la prevención del primer episodio de NAC neumocócica TV (objetivo principal del estudio) y los dos objetivos secundarios finales fueron demostrados, como puede observarse en la Tabla 10.

Tabla 10: Eficacia de la vacuna (EV) en los criterios de valoración primarios y secundarios del estudio CAPiTA (por población de protocolo)

Criterios de valoración de eficacia	Casos			EV (%) (95.2% IC)	Valor-p
	Total	Grupo Prevenar® 13	Grupo Placebo		
Criterio de valoración primario					

Tabla 10: Eficacia de la vacuna (EV) en los criterios de valoración primarios y secundarios del estudio CAPiTA (por población de protocolo)					
Criterios de valoración de eficacia	**Casos**			**EV (%) (95.2% IC)**	**Valor-p**
	Total	**Grupo Prevenar® 13**	**Grupo Placebo**		
Primer episodio de NAC neumocócica de TV confirmada	139	49	90	45,56 (21,82; 62,49)	0,0006
Criterio de valoración secundarios					
Primer episodio de NAC neumocócica de TVNB / NI[1]	93	33	60	45,00 (14,21; 65,31)	0,0067
Primer episodio de ENI -TV[2]	35	7	28	75,00 (41,06; 90,87)	0,0005
[1]NB / NI - no bacterémica /no invasiva. [2]ENI-TV: enfermedad neumocócica invasiva por serotipo vacunal.					

La eficacia protectora de Prevenar® 13 contra un primer episodio de NAC neumocócica de TV, NAC neumocócica de TV NB/NI y ENI-TV fue evidente poco después de la vacunación y se mantuvo durante toda la duración del estudio.

Se usó un análisis post-hoc para estimar los siguientes resultados de salud pública contra la NAC clínica (como se define en el estudio CAPiTA, y basada en los hallazgos clínicos independientemente del infiltrado radiológico o la confirmación etiológica): eficacia de la vacuna, reducción de la tasa de incidencia y número necesario para vacunar (ver Tabla 11).

Tabla 11: Resultados de salud pública contra la NAC clínica * (población de intención de tratar modificada)			
	Eficacia de la vacuna % (95% IC)	**Reducción de la tasa de incidencia[1] (95% IC)**	**Número necesario para vacunar[2]**
Análisis de todos los episodios.	8,1 (-0,6; 16,1)	72,2 (-5,3; 149,6)	277
Análisis del primer episodio.	7,3 (-0,4; 14,4)	53,0 (-2,7; 108,7)	378
* Pacientes con al menos 2 de los siguientes: tos; esputo purulento, temperatura >38 °C o <36.1 °C; neumonía (hallazgos auscultatorios); leucocitosis; Valor de proteína-C reactiva > 3 veces el límite superior de lo normal; hipoxemia con una presión parcial de oxígeno <60 mm Hg al respirar aire ambiente. [1] por 100.000 personas-años de seguimiento. [2] basado en una duración de protección de 5 años.			

Aunque CAPiTA no fue diseñado para demostrar la EV específica por serotipo, se realizó una evaluación de datos clínicos de NAC para serotipos con al menos 10 resultados en el grupo placebo. La EV (IC 95%) para los cinco serotipos evaluados contra los primeros episodios clínicos de NAC fue: serotipo 1; 20,0% (-83,1% a 65,8%); serotipo 3; 61,5% (17,6% a 83,4%); serotipo 6A; 33,3% (-58,6% a 73,2%); serotipo 7F; 73,3% (40,5% a 89,4%); y serotipo 19A; 45,2% (-2,2% a 71,5%).

Estudios clínicos de inmunogenicidad de Prevenar® 13 en adultos

No se ha establecido, para los adultos, que la unión de los anticuerpos IgG antipolisacáridos pueda predecir el nivel de protección contra la ENI o la neumonía no bacteriémica. Sin embargo, los datos no clínicos y clínicos de anticuerpos funcionales, medidos por el ensayo de OPA, demuestran que este es un factor que contribuye a la protección contra la enfermedad neumocócica. OPA proporciona una medición in vitro de la capacidad de los anticuerpos en suero para eliminar los neumococos, promoviendo la fagocitosis mediada por el complemento y se cree que refleja los mecanismos de protección in vivo contra la enfermedad neumocócica. Las concentraciones de OPA se expresan como el inverso de la mayor dilución de suero que reduce la supervivencia de los neumococos en al menos un 50%. Los ensayos pivotales de Prevenar® 13 valente, diseñados para mostrar las respuestas de anticuerpos funcionales de OPA para los serotipos de Prevenar® 13, fueron no son inferiores y para algunos serotipos fueron superiores a los serotipos comunes con la PPSV23.

Las medias geométricas de los títulos de OPA (GMT, por sus siglas en inglés) serotipos específicos medidos un mes después de cada vacunación fueron calculados. La no inferioridad entre las vacunas se definió como el límite inferior del intervalo de confianza del 95% (IC) bilateral para la relación de la GMTs (GMR) >0,5 (criterio bilateral); respuestas estadística y significativamente mayores se definieron como el límite inferior del IC del 95% bilateral de la GMR >1.

La respuesta al serotipo 6A adicional, que es exclusivo de Prevenar® 13, pero no se encuentra en PPSV23 se evaluó mediante la demostración de un aumento de 4 veces en el título específico de OPA por encima de los niveles anteriores a la inmunización. La superioridad de la respuesta de Prevenar®13 se define como el límite inferior del , IC del 95% bilateral para la diferencia en los porcentajes de adultos logrando un aumento de 4 veces en la concentración de OPA mayor que cero. Para la comparación de los GMT de OPA, una respuesta estadísticamente mayor para el serotipo 6A se define como el límite inferior del IC del 95% bilateral de la GMR >2.

Cinco (5) ensayos clínicos de Fase 3 (6115A1-004, 6115A1-3005, 6115A1-3010, 6115A1-3001, 6115A1-3008) se llevaron a cabo en varios países europeos y en los EE.UU. en donde se realizó la evaluación de la inmunogenicidad de Prevenar®13 en diferentes grupos de edad y en personas que o bien no estaban vacunados previamente con PPSV23 (PPSV23 no vacunados) o que habían recibido 1 o más dosis de PPSV23 (PPSV23 prevacunación).

Cada estudio incluyó adultos sanos y adultos inmunocompetentes con condiciones subyacentes estables, que incluían enfermedad cardiovascular crónica, enfermedad pulmonar crónica, trastornos renales, diabetes mellitus, enfermedades hepáticas crónicas como la enfermedad hepática alcohólica, y el alcoholismo, porque se sabe que estas son las condiciones comunes en los adultos que aumentan el riesgo de sufrir graves enfermedades por neumococo como la NAC y ENI.

Se realizaron dos (2) ensayos fundamentales de no inferioridad en los cuales la respuesta de Prevenar® 13 fue comparable con la respuesta inmune de PPSV23, 1 ensayo en adultos no vacunados con PPSV23 entre 50-64 años (6115A1-004), y 1 en adultos pre-vacunados con PPSV23 ≥70 años (6115A1-3005). En un (1) estudio (6115A1-3000) en adultos prevacunados con PPSV23 se recopilaron sólo los datos de seguridad. Dos (2) estudios (6115A1-3001 y 6115A1-**3008) evaluaron la administración concomitante de Prevenar® 13 con TIV estacional.**

Ensayos clínicos realizados en adultos no vacunados previamente con PPSV23

En un ensayo clínico doble ciego modificado[1] controlado con principio activo (6115A1-004) de

[1]Modificado doble ciego quiere decir que el personal de sitio que dispensaba y administraba la vacuna

Prevenar® 13 valente en los EE.UU., los adultos de 60-64 años no vacunados con PPSV23 fueron asignados al azar (1:1) para recibir Prevenar® valente 13 o PPSV23. Además, los adultos entre 18-49 años (con sub grupos de edad de 18-29 años, 30-39 años, 40-49 años) y de 50-59 años se inscribieron y recibieron 1 dosis de Prevenar® 13 valente (abierto).

Las respuestas de anticuerpos OPA obtenidas por Prevenar® 13 valente no fueron inferiores a las obtenidas por PPSV23 para los 12 serotipos comunes a ambas vacunas. Además, 8 de los serotipos comunes mostraron una respuesta estadística de inmunidad significativamente mayor después de la administración de Prevenar® 13 valente en comparación con PPSV23.

Para el serotipo 6A, que es único para Prevenar® 13, la proporción de adultos de 60 a 64 años con un aumento de 4 veces después de Prevenar® 13 (88,5%) fueron significativamente mayores que después de administrar PPSV23 (39,2%) en adultos no vacunados-PPSV23. Las GMT de OPA para el serotipo 6A fueron estadística y significativamente mayor después de administrar Prevenar® 13 en comparación con PPSV23.

Las respuestas OPA provocada por Prevenar® 13 en adultos de 50 a 59 años de edad fueron no-inferiores a las respuestas de Prevenar® 13 en los adultos de 60 a 64 años para los 13 serotipos. Además, 9 de los 13 serotipos mostraron una respuesta inmune significativamente mayor en los adultos de 50 a 59 años en comparación con los adultos de 60 a 64 años.

Este ensayo clínico ha demostrado que la respuesta inmune provocada por Prevenar® 13 valente fue no-inferior y para la mayoría de los serotipos es estadística y significativamente mayor que la generada por PPSV23. Además, las respuestas inmunes en adultos de 50 a 59 años eran no-inferiores y para la mayoría de los serotipos son estadística y significativamente mayores que los observados en adultos de 60 a 64 años. En los adultos de 60 a 64 años, los niveles de anticuerpos 1 año después de la vacunación fueron mayores después de Prevenar® 13 en comparación con los niveles de anticuerpos después de PPSV23 para 7 de los 12 serotipos comunes. En los adultos de 50 a 59 años, los niveles de anticuerpos 1 año después de la vacunación con Prevenar® 13 valente fue mayor en 12 de 13 serotipos en comparación con la vacunación con Prevenar® 13 en adultos de 60 a 64 años de edad.

---

estaba desenmascarado excepto todo otro personal del estudio, incluido el investigador principal y el sujeto.

Tabla 12: GMT de OPA en adultos de 50-59 años no vacunados con PPSV23 administrados con Prevenar® 13 valente; y en adultos de 60-64 años administrados con Prevenar® 13 o PPSV23 (estudio 6115A1-004)[a,b]							
	Prevenar® 13	**Prevenar® 13**	**PPSV23**	**Prevenar® 13, 50-59 en relación con 60-64 Años**		**Prevenar® 13 en relación con PPSV23, 60-64 Años**	
	50-59 años N=350-384	**60-64 años** N=359-404	**60-64 años** N=367-402				
Serotipo	GMT	GMT	GMT	GMR	(IC 95%)	GMR	(IC 95%)
1	200	146	104	1.4	(1,08, 1,73)	1,4	(1,10, 1,78)
3	91	93	85	1.0	(0,81, 1,19)	1,1	(0,90, 1,32)
4	2833	2062	1295	1.4	(1,07, 1,77)	1,6	(1,19, 2,13)
5	269	199	162	1.4	(1,01, 1,80)	1,2	(0,93, 1,62)
6A†	4328	2593	213	1.7	(1,30, 2,15)	12,1	(8,63, 17,08)
6B	3212	1984	788	1.6	(1,24, 2,12)	2,5	(1,82, 3,48)
7F	1520	1120	405	1.4	(1,03, 1,79)	2,8	(1,98, 3,87)
9V	1726	1164	407	1.5	(1,11, 1,98)	2,9	(2,00, 4,08)
14	957	612	692	1.6	(1,16, 2,12)	0,9	(0,64, 1,21)
18C	1939	1726	925	1.1	(0,86, 1,47)	1,9	(1,39, 2,51)
19A	956	682	352	1.4	(1,16, 1,69)	1,9	(1,56, 2,41)
19F	599	517	539	1.2	(0,87, 1,54)	1,0	(0,72, 1,28)
23F	494	375	72	1.3	(0,94, 1,84)	5,2	(3,67, 7,33)

GMT, título media geométrica.
GMR, relación de la media geométrica.
† 6A es un serotipo único para Prevenar® 13 pero no está en PPSV23.
[a] La no inferioridad se define como el límite inferior del IC del 95% bilateral para GMR mayor que 0,5. Las respuestas estadística y significativamente mayores se definieron como el límite inferior del IC del 95% bilateral para la GMR mayor que 1.
[b] Para el serotipo 6A el cual es único para Prevenar® 13 el cual tiene una respuesta mayor estadística y significativamente y se definió como el límite inferior del IC del 95% bilateral para GMR mayores que 2.

La Tabla 13 muestra GMT de OPA 1 mes después de la vacunación en sujetos entre 18-29 años de edad, 30-39 años de edad y 40-49 años de edad administrada como una dosis única de Prevenar 13 valente. También muestra una comparación de GMT de OPA en sujetos de 18-49 años de edad y de 60-64 años de edad.

Tabla 13: GMT de OPA en adultos entre 18 y 49 años de edad y en adultos entre 60-64 años de edad (estudio 6115A1-004) a quienes se administró Prevenar® 13 valente [a,b]							
Serotipo	18-29 años N=276-290 GMT[b]	30-39 años N=276-288 GMT[b]	40-49 años N=279-290 GMT[b]	18-49 años N=836-866 GMT[b]	60-64 años N=359-404 GMT[b]	18-49 años en relación con 60-64 años GMR	(95% CI[c])
1	409	353	305	353	146	2,4	(2,03, 2,87)
3	112	93	72	91	93	1,0	(0,84, 1,13)
4	7152	4589	3229	4747	2062	2,3	(1,92, 2,76)
5	567	375	271	386	199	1,9	(1,55, 2,42)
6A	8476	6131	3626	5746	2593	2,2	(1,84, 2,67)
6B	14134	10180	6571	9813	1984	4,9	(4,13, 5,93)
7F	3741	3276	2792	3249	1120	2,9	(2,41, 3,49)
9V	5086	3208	2292	3339	1164	2,9	(2,34, 3,52)
14	4452	2919	2049	2983	612	4,9	(401, 5,93)
18C	5240	3841	3171	3989	1726	2,3	(1,91, 2,79)
19A	2162	1504	1209	1580	682	2,3	(2,02, 2,66)
19F	2251	1507	1076	1533	517	3,0	(2,44, 3,60)
23F	2954	1606	814	1570	375	4,2	(3,.31, 5,31)

[a] Se definió la no inferioridad como el límite inferior del intervalo de confianza del 95% bilateral para GMR mayor que 0,5.
[b] Respuesta estadística y significativamente mayor se definió como el límite inferior del intervalo de confianza del 95% bilateral para el GMR que era mayor que 1.
[c] Los Intervalos de confianza (IC) para la proporción son retrotransformaciones de un intervalo de confianza basado en la distribución t de student para la diferencia media de los logaritmos de las mediciones.

En adultos entre 18-29 años, GMT de OPA para todos los 13 serotipos en Prevenar® 13 valente fueron no inferiores para las respuestas de Prevenar® 13 valente en adultos entre 60-64 años. Para 12 serotipos, las respuestas inmunes tuvieron relación con la edad, mostrando los adultos entre 18-49 años de edad respuestas estadística y significativamente mayores que los adultos entre 60-64 años de edad. De manera similar, se observaron respuestas estadística y significativamente mayores para 12 serotipos para adultos en los subgrupos de edad de 18-29 años, 30-39 años y 40-49 años en comparación con adultos entre 60-64 años. Los GMT de OPA fueron más altos en adultos entre 18-29 años y fueron más bajos en adultos entre 60 y 64 años.

Un (1) año después de la vacunación con Prevenar® 13 valente, los títulos OPA habían disminuido en comparación con los títulos medidos un (1) mes después de la vacunación oscilando entre 23-2948; sin embargo, los títulos OPA para todos los serotipos permanecieron más altos que los niveles medidos en la línea de referencia que oscilaban entre 5 y 186.

Respuestas inmunes en poblaciones especiales

Los individuos con las condiciones descritas a continuación tienen un riesgo aumentado de enfermedad neumocócica.

Enfermedad de células falciformes

Se llevó a cabo un estudio abierto de un solo grupo (6096A1-3014 [B1851013]) con 2 dosis de Prevenar® 13 valente administradas con una diferencia de seis meses en 158 niños y adolescentes de ≥6<18 años de edad con enfermedad de células falciformes que habían sido previamente vacunados con 1 o más dosis de PPSV23 al menos 6 meses antes de la inscripción. Después de la primera vacunación, Prevenar® 13 valente produjo niveles de anticuerpos medidos mediante IgG GMC y GMT de OPA que fueron estadísticamente significativos más altos en comparación con los niveles previos a la vacunación. Después de la segunda dosis, las respuestas inmunes fueron comparables con aquellas posteriores a la primera dosis.

Un (1) año después de la segunda dosis, los niveles de anticuerpos medidos mediante IgG GMC y GMT de OPA fueron superiores que los niveles anteriores a la primera dosis de Prevenar® 13 valente, excepto la IgC GMC para serotipo 3, que fue similar

Datos adicionales de inmunogenicidad de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente: niños con enfermedad de células falciformes.

Se investigó la inmunogenicidad de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente en un estudio abierto, multicéntrico (0887X1-100722), en 49 lactantes con enfermedad de células falciformes. Los niños se vacunaron con la vacuna neumocócica conjugada 7 valente (3 dosis espaciadas por 1 mes a partir de los dos meses de edad), y 46 de estos niños recibieron también una PPSV23 entre los 15 a 18 meses de edad. Después de la inmunización primaria, el 95,6% de los sujetos tenía niveles de anticuerpos >0,35 µg/ml para todos los 7 serotipos encontrados en la vacuna neumocócica conjugada 7 valente. Se observó un aumento significativo en las concentraciones de anticuerpos contra los 7 serotipos después de PPSV23, lo que sugiere que la memoria inmunológica estaba bien establecida.

Infección por VIH

Niños y adultos sin previa administración de una vacuna neumocócica

En el estudio 6115A1-3002 (B1851021), los niños y adultos infectados con VIH (CD4 ≥200 células/µl, carga viral <50,000 copias/ml y libre de enfermedad active relacionada con el VIH) sin previa administración de una vacuna neumocócica recibieron 3 dosis de Prevenar® 13 valente. Según recomendaciones generales, se administró posteriormente una dosis única de PPSV23. Las vacunas se administraron en intervalos de 1 mes. Se evaluaron las respuestas inmunes en 259-270 sujetos evaluables aproximadamente 1 mes después de cada dosis de la vacuna. Luego de la primera dosis, Prevenar® 13 valente suscitó niveles de anticuerpos, medidos mediante IgG GMC y GMT de OPA, que fueron más altos, con importancia estadística, cuando se los comparó con los niveles anteriores a la vacunación. Después de la segunda y tercera dosis de Prevenar® 13 valente, las respuestas inmunes fueron semejantes o más altas que las observadas después de la primera dosis.

Adultos con administración previa de vacuna neumocócica polisacárida 23 valente

En el estudio 6115A1-3017 (B1851028), se evaluaron las respuestas inmunes en 329 adultos infectados con VIH de ≥18 años de edad (CD4+ recuento de células T >200 células/ul y carga viral <50.000 copias/ml) previamente vacunados con PPSV23 administrado al menos 6 meses antes de la inscripción. Los sujetos recibieron 3 dosis de Prevenar® 13 valente, a la inscripción, a los seis meses y a los 12 meses después de la primera dosis de Prevenar® 13 valente. Después de la primera vacunación, Prevenar® 13 valente produjo niveles de anticuerpos medidos mediante IgG GMC y GMT de OPA que fueron estadística y significativamente más altos en comparación con los niveles

previos a la vacunación. Después de la segunda y de la tercera dosis de Prevenar® 13 valente, las respuestas inmunes fueron comparables o más altas que aquellas después de la primera dosis. Los sujetos que recibieron dos o más dosis previas de PPSV23 mostraron una respuesta inmune similar en comparación con los sujetos que recibieron una sola dosis previa.

Trasplante de células madre hematopoyéticas

En el estudio 6115A1-3003 (B1851022), los niños y adultos con HSCT alogénico ≥2 años recibieron 3 dosis de Prevenar® 13 valente con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. Se administró la primera dosis entre los 3 y 6 meses después del HSCT. Se administró una cuarta dosis (refuerzo) de Prevenar® 13 valente 6 meses después de la tercera dosis. Según recomendaciones generales, se administró una dosis única de PPSV23 1 mes después de la cuarta dosis de Prevenar® 13 valente. Las respuestas inmunes, medidas mediante IgG GMC, se evaluaron en 168-211 sujetos evaluables aproximadamente 1 mes después de la vacunación. Prevenar® 13 valente suscitó aumentos en los niveles de anticuerpos después de cada dosis. Las respuestas inmunes después de la cuarta dosis de Prevenar® 13 valente fueron considerablemente más altas para todos los serotipos, en comparación con las observadas después de la tercera dosis.

Este estudio demostró que 4 dosis de Prevenar® 13 valente suscitaron concentraciones de IgG de suero similares a las inducidas con una dosis única en individuos saludables del mismo grupo etario.

Ensayos clínicos realizados en adultos previamente vacunados con PPSV23 (pre-vacunación)

En un ensayo clínico fase 3 doble ciego controlado con principio activo, modificado, (6115A1-3005) en los EE.UU. y en Suecia con PPSV23 y Prevenar® 13, se asignó al azar (1:1) a adultos ≥70 años prevacunados que habían recibido 1 dosis de PPSV23 ≥5 años antes, para recibir ya sea Prevenar® 13 valente o PPSV23.

Las respuestas de anticuerpos OPA provocadas por Prevenar® 13 fueron no-inferiores, en los 12 serotipos comunes, a las generadas por PPSV23 cuando las vacunas se administraron mínimo 5 años después de PPSV23. Además, 10 de los serotipos comunes mostraron una respuesta inmune estadística y significativamente mayor después de administrar Prevenar®13 en comparación con PPSV23.

Para el serotipo 6A, que es único para Prevenar® 13, la proporción de adultos con un aumento de GMC de 4 veces después de Prevenar® 13 (71,1%) fue significativamente mayor que después de PPSV23 (27,3%) en adultos ≥70 años prevacunados con PPSV23. Las GMT de OPA para el serotipo 6A fueron estadística y significativamente mayores después de administrar Prevenar® 13 en comparación con PPSV23.

Este ensayo clínico ha demostrado que en los adultos con edad ≥70 años y prevacunados con PPSV23 al menos 5 años antes, la vacunación con Prevenar® 13 valente muestra una mejor respuesta inmune frente a la revacunación con PPSV23.

Tabla 14: GMT de OPA en adultos >70 años (estudio 6115A1-3005) previamente vacunados con PPSV23 administrados Prevenar® 13 o PPSV23[a,b]

Serotipo	Prevenar® 13 N=400-426 GMT	PPSV23 N=395-445 GMT	Prevenar® 13 en relación con PPSV23	
			Proporción	(IC 95%)
1	81	55	1,5	(1,17 , 1,88)
3	55	49	1,1	(0,91 , 1,35)

4	545	203	2,7	(1,93 , 3,74)
5	72	36	2,0	(1,55 , 2,63)
6A[†]	903	94	9,6	(7,00 , 13,26)
6B	1261	417	3,0	(2,21 , 4,13)
7F	245	160	1,5	(1,07 , 2,18)
9V	181	90	2,0	(1,36 , 2,97)
14	280	285	1,0	(0,73 , 1,33)
18C	907	481	1,9	(1,42 , 2,50)
19A	354	200	1,8	(1,43 , 2,20)
19F	333	214	1,6	(1,17 , 2,06)
23F	158	43	3,7	(2,69 , 5,09)

GMT, Media geométrica de los títulos
[†] 6A es un serotipo único para Prevenar® 13 pero que no está contenido en PPSV23.
[a] La no inferioridad se define como el límite inferior del IC del 95% bilateral para GMR mayor que 0,5. Las respuestas estadística y significativamente mayores se definen como el límite inferior del IC del 95% bilateral para la GMR mayor que 1.
[b] Para el serotipo 6A, el cual es único para Prevenar® 13, una respuesta estadística y significativamente mayor fue definida como el límite inferior del IC del 95% bilateral para las GMR mayores que 2.

Ensayos clínicos para evaluar Prevenar® 13 cuando se administra con TIV estacional en adultos

En dos (2) ensayos clínicos, aleatorizados, doble ciegos (6115A1-3001 y 6115A1-3008), se evaluó la inmunogenicidad de Prevenar® 13 valente administrado con TIV (cepas A/H1N1, A/H3N2, y B) en los adultos que fueron vacunados con PPSV23 de 50 a 59 años y en adultos ≥65 años.

Cada ensayo clínico comparó la administración concomitante de Prevenar® 13 valente y TIV (administrada en el brazo opuesto) con [1] TIV administrado con el placebo y [2] con Prevenar® 13 valente administrada sola. El grupo 1 recibió Prevenar® 13 valente administrada con TIV, seguida de 1 mes más tarde por placebo, el grupo 2 recibió TIV con placebo, seguido de 1 mes más tarde por Prevenar® 13 valente.

En un ensayo clínico fase 3, aleatorizado, doble ciego, (6115A1-3001) de Prevenar® 13 valente administrado con TIV en adultos de 50 a 59 años de edad que no estaban vacunados con PPSV23 en los EE.UU. se evaluó la respuesta inmune de TIV cuando TIV se administró con Prevenar® 13 valente en comparación con TIV administrado con el placebo (en adelante denominado TIV solo).

En un ensayo clínico fase 3, aleatorizado, doble ciego, (6115A1-3008) de Prevenar® 13 valente administrado con TIV a adultos ≥65 años de edad que no estaban vacunados con PPSV23 en Europa, se evaluó la respuesta inmune de TIV cuando TIV se administró con Prevenar® 13 valente en comparación con TIV administrado con placebo.

La respuesta inmune provocada por TIV fue medida por inhibición de hemaglutinación (HAI, por sus siglas en inglés) medida 1 mes después de la vacunación TIV. La respuesta inmune se mide como la proporción de adultos que lograron un aumento de ≥4 veces en los títulos de HAI (de respuesta) para cada cepa contenida en la TIV un mes después de la vacunación. El criterio de no inferioridad se considera logrado para cada antígeno de la vacuna, si el límite inferior del IC del 95% de la diferencia en las proporciones de respondedores era >-10%.

En los estudios también se evaluó la respuesta inmune de Prevenar® 13 valente cuando Prevenar® 13 valente se administró con TIV en comparación con Prevenar® 13 valente cuando se administra sola. La respuesta inmune provocada por Prevenar® 13 valente se determinó por el método de ELISA IgG GMC 1 mes después de la vacunación con Prevenar® 13 valente. El criterio de no inferioridad se logra

si el límite inferior de las dos caras, IC del 95% de las tasas de IgG GMC (Prevenar® 13 valente y TIV en relación con Prevenar® 13 valente solo) es >0,5 (criterio doble).

En los adultos de 50 a 59 años de edad: las respuestas inmunes de TIV fueron similares después de administrar Prevenar® 13 valente de forma concomitante con TIV en comparación con la administración de TIV solo. Se demostró no inferioridad para las 3 cepas de TIV después de administrar Prevenar® 13 valente de forma concomitante con TIV en comparación con TIV solo (Tabla 15).

Las respuestas inmunes de TIV en adultos de ≥65 años de edad: la respuesta inmune fue similar después de administrar Prevenar® 13 valente de forma concomitante con TIV en comparación con TIV solo. Se alcanzó no inferioridad para las cepas A/H1N1, y B, pero no para las cepas A/H3N2, con un límite inferior del IC del 95% de -10,4% (Tabla 16).

Tabla 15: Proporción de participantes de 50 a 59 años con un aumento ≥4 veces en los títulos HAI después de TIV con Prevenar® 13 valente y TIV con placebo (en estudio 6115A1-3001).

TIV HAI	**TIV + Prevenar® 13 valente**		**TIV + placebo**		**Diferencia**
	n/N	% (95% CI)	n/N	% (95% CI)	% (95% CI)
A/H1N1	445/530	84,0 (80,6, 87,0)	431/531	81,2 (77,6, 84,4)	2,8 (-1,8, 7,4)
A/H3N2	377/530	71,1 (67,1, 75,0)	369/531	69,5 (65,4, 73,4)	1,6 (-3,9, 7,2)
B	321/530	60,6 (56,3, 64,8)	320/531	60,3 (56,0, 64,5)	0,3 (-5,6, 6,2)

Tabla 16: Proporción de participantes de ≥65 años con un aumento ≥4 veces en los títulos HAI después de TIV con Prevenar® 13 valente y TIV con placebo (en estudio 6115A1-3008).

TIV HAI	**TIV + Prevenar® 13 valente**		**TIV + placebo**		**Diferencia**
	n/N	% (95% CI)	n/N	% (95% CI)	% (95% CI)
A/H1N1	440/548	80,3 (76,7, 83,5)	429/546	78,6 (74,9, 81,9)	1,7 (-3,1, 6,5)
A/H3N2	316/545	58,0 (53,7, 62,2)	341/545	62,6 (58,4, 66,6)	-4,6 (-10,4, 1,3)
B	286/548	52,2 (47,9, 56,4)	295/546	54,0 (49,7, 58,3)	-1,8 (-7,8, 4,1)

Se demostró no inferioridad para las respuestas inmunes de Prevenar® 13 valente en adultos de 50 a 59 años: para todos los serotipos (Tabla 17).

En cuanto a las respuestas inmunes de Prevenar® 13 valente en adultos de ≥65 años de edad, se alcanzó no inferioridad para todos los serotipos excepto para el serotipo 19F. El límite inferior del IC del 95% de la GMR para 19F fue de 0,49 [criterio de 0,5] (Tabla 18).

Tabla 17: GMC para el IgG neumocócica 1 mes después de administrar Prevenar® 13 valente y TIV; y 1 mes después de administrar Prevenar® 13 valente (administrada 1 mes después del placebo y TIV) para los participantes de 50 a 59 años (en estudio 6115A1-3001)[a,b]			
	Postdosis 1 Prevenar®13 valente + TIV (N=247-294)	**Postdosis 2 Prevenar®13 valente *** (N=247-289)	**Comparación de las vacunas**
Serotipo	GMC, µg/ml	GMC, µg/ml	Relación (IC 95%)
1	4,05	5,45	0,74 (0,58, 0,95)
3	1,15	1,46	0,79 (0,66, 0,93)
4	2,35	3,41	0,69 (0,55, 0,87)
5	6,03	7,18	0,84 (0,67, 1,05)
6A	5,78	6,70	0,86 (0,70, 1,06)
6B	7,58	10,09	0,75 (0,60, 0,93)
7F	8,14	10,57	0,77 (0,63, 0,95)
9V	4,96	6,97	0,71 (0,59, 0,86)
14	10,77	14,05	0,77 (0,60, 0,98)
18C	9,65	13,49	0,72 (0,58, 0,88)
19A	16,80	18,84	0,89 (0,74, 1,08)
19F	6,13	7,13	0,86 (0,67, 1,10)
23F	7,17	8,54	0,84 (0,66, 1,08)

GMC, concentraciones geométricas medias
* Administrado 4 semanas después del placebo y TIV.
[a] Anticuerpos medidos por ELISA estandarizado.
[b] El criterio de no inferioridad se logra si el límite inferior del IC del 95% bilateral para las proporciones de GMC de IgG (Prevenar® 13 valente y TIV en relación a Prevenar® 13 valente solo) fue de > 0,5 (criterio doble).

Tabla 18: GMC para el IgG neumocócica 1 mes después de administrar Prevenar® 13 valente y TIV; y 1 mes después de administrar Prevenar® 13 valente (administrado 1 mes después del placebo y TIV) para los participantes de ≥65 años (en estudio 6115A1-3008)[a,b]			
	Postdosis 1 Prevenar® 13 valente + TIV (N=247-294)	**Postdosis 2 Prevenar®13 valente *** (N=247-289)	**Comparación de las vacunas**
Serotipo	GMC, µg/ml	GMC, µg/ml	Ratio (95% CI)
1	2,52	3,20	0,79 (0,60, 1,04)
3	1,08	1,15	0,94 (0,78, 1,13)
4	2,15	3,24	0,66 (0,51, 0,87)
5	4,74	6,90	0,69 (0,55, 0,86)
6A	4,61	6,10	0,76 (0,61, 0,94)
6B	6,24	6,43	0,97 (0,75, 1,25)
7F	7,63	9,04	0,84 (0,67, 1,07)
9V	4,97	6,21	0,80 (0,63, 1,02)
14	8,95	12,44	0,72 (0,53, 0,97)
18C	8,88	11,07	0,80 (0,64, 1,01)

19A	11,93	17,10	0,70 (0,56, 0,87)
19F	4,78	7,39	0,65 (0,49, 0,85)
23F	5,82	6,11	0,95 (0,71, 1,27)

GMC, concentraciones geométricas medias
* Administrado 4 semanas después del placebo y TIV.
[a] Anticuerpos medidos por ELISA estandarizado.
[b] El criterio de no inferioridad se logra si el límite inferior del IC del 95% bilateral para las proporciones de CGM de IgG (Prevenar® 13 valente y TIV en relación a Prevenar® 13 valente solo) fue de >0,5 (criterio doble).

Prevenar® 13 valente puede ser administrado de forma concomitante con la TIV estacional.

Cuando Prevenar® 13 valente se administra de forma concomitante con TIV, las respuestas inmunes a TIV fueron similares a las respuestas a TIV sola.

Cuando Prevenar® 13 valente se administra de forma concomitante con TIV, las respuestas inmunes a Prevenar® 13 valente fueron menores en comparación a cuando Prevenar® 13 valente se administra por separado. Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

Ensayo clínico para evaluar Prevenar® 13 valente cuando se administra con QIV estacional en adultos

Un estudio poscomercialización, doble ciego y aleatorizado evaluó la inmunogenicidad de Prevenar® 13 valente administrado con QIV inactivado (Fluzone Otoño de 2014/Primavera de 2015, cepas A/H1N1, A/H3N2, B/Brisbane y B/Massachusetts) en adultos previamente vacunados con PPSV23 de ≥50 años de edad, llevado a cabo en los Estados Unidos. Un grupo recibió Prevenar® 13 y QIV de forma simultánea, seguido por placebo aproximadamente 1 mes después. El otro grupo recibió QIV y placebo de forma simultánea, seguido por Prevenar® 13 aproximadamente 1 mes después.

La respuesta de anticuerpos provocada por Prevenar® 13 se determinó como GMT de OPA 1 mes después de la vacunación con Prevenar® 13. La no-inferioridad se demostraba si el límite inferior del IC bilateral del 95% para las proporciones de GMT de OPA (Prevenar® 13 + QIV con relación a Prevenar® 13 valente solo) era >0,5. Las respuestas de los anticuerpos mcOPA de Prevenar® 13 valente cumplieron con la no- inferioridad para los 13 serotipos después de que se administró Prevenar® 13 de manera concomitante con QIV en comparación con Prevenar® 13 valente administrado solo (Tabla 19).

Tabla 19: GMT de OPA neumocócico 1 mes después de Prevenar® 13 valente y QIV, y 1 mes después de Prevenar® 13 valente (administrado 1 mes después de Placebo y QIV)

	Prevenar® 13 + QIV (n[a]=412-425)	**Prevenar® 13 valente** (n[a]=405-419)	**Comparación de las vacunas**
Serotipo	GMT[b]	GMT[b]	Proporción[c] (IC del 95%[d])
1	75	83	0,9 (0,74, 1,12)
3	41	49	0,8 (0,70, 0,98)
4	587	824	0,7 (0,55, 0,91)
5	97	101	1,0 (0,78, 1,18)
6A	953	1413	0,7 (0,53, 0,85)
6B	867	1041	0,8 (0,64, 1,08)

7F	651	670	1,0 (0,83, 1,14)
9V	699	838	0,8 (0,69, 1,00)
14	574	760	0,8 (0,62, 0,92)
18C	713	865	0,8 (0,64, 1,06)
19A	337	390	0,9 (0,72, 1,04)
19F	324	360	0,9 (0,71, 1,14)
23F	278	364	0,8 (0,56, 1,03)

Abreviaturas: GMT = Media geométrica de los títulos; OPA = actividad opsonofagocítica.
[a] n = Número de sujetos con un título de OPA determinado para el serotipo dado.
[b] Los GMT se calcularon utilizando todos los sujetos con datos disponibles para la extracción de sangre específica.
[c] La proporción de GMT (Prevenar® 13 valente +QIV/placebo con respecto a placebo+QIV/ Prevenar® 13 valente) se calculó mediante retrotransformación de la diferencia media entre las secuencias de la vacuna en la escala logarítmica.
[d] Los IC para la proporción son retrotransformaciones de un IC basado en la distribución t de Student para la diferencia media de los logaritmos de las determinaciones (Prevenar® 13 valente +QIV/placebo – placebo+QIV/ Prevenar® 13 valente).

Las respuestas de anticuerpos provocadas por QIV se determinaron mediante HAI 1 mes después de la vacunación con QIV. Las respuestas inmunes se determinaron mediante las GMT de HAI para cada cepa de QIV 1 mes después de la vacunación. La no-inferioridad fué demostrada para cada antígeno de vacuna si el límite inferior del IC bilateral del 95% para la proporción de GMT del título de HAI era >0,5. La ausencia de inferioridad se demostraba para cada una de las 4 cepas de QIV después de que Prevenar® 13 valente se administrara de forma concomitante con QIV en comparación con QIV administrado solo (Tabla 20).

Tabla 20: GMT de HAI 1 mes después de Prevenar® 13 valente con QIV y Placebo con QIV

Cepa	Prevenar® 13 valente +QIV n[a] =427 GMT[b]	Placebo+QIV n[a]=430 GMT[b]	Comparación de vacunas Proporción[c]	(IC del 95%[d])
A/H1N1	115	113	1,0	(0,88, 1,18)
A/H3N2	226	196	1,2	(1,01, 1,32)
B/Brisbane	28	26	1,1	(0,95, 1,24)
B/Massachusetts	45	43	1,0	(0,90, 1,21)

Abreviaturas: GMT = títulos medios geométricos; HAI = ensayo de inhibición de hemaglutinación.
[a] n = Número de sujetos con un título de HAI determinado para la cepa dada.
[b] Los GMT se calcularon utilizando todos los sujetos con datos disponibles para la extracción de sangre específicac.
[c] La proporción de GMT (Prevenar® 13 valente + QIV/placebo con respecto a placebo+QIV/ Prevenar® 13 valente) se calculó mediante retrotransformación de la diferencia media entre las secuencias de la vacuna en la escala logarítmica.
[d] Los IC para la proporción son retro transformaciones de un IC basado en la distribución t de Student para la diferencia media de los logaritmos de las determinaciones (Prevenar® 13 valente +

Tabla 20: GMT de HAI 1 mes después de Prevenar® 13 valente con QIV y Placebo con QIV			
	Prevenar® 13 valente +QIV	**Placebo+QIV**	
	nª =427	**nª=430**	**Comparación de vacunas**
Cepa	**GMT[b]**	**GMT[b]**	**Proporción[c](IC del 95%[d])**
QIV/placebo – placebo+QIV/ Prevenar® 13 valente).			

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No aplica.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Un estudio de toxicidad con dosis intramusculares repetidas en conejos (5 dosis IM) de Prevenar® 13 valente obtuvo la generación de respuestas de anticuerpos específicos a los serotipos y demostró que no existía ningún efecto adverso significativo local o sistémico. Adicionalmente, no se observó ningún hallazgo adverso significativo en un estudio con conejos sobre tolerancia local de una única dosis IM.

En estudios farmacológicos de seguridad con única dosis subcutánea (SC) de Prevenar® 13 valente en ratas o monos, no se presentaron efectos sobre el sistema nervioso central, sistema respiratorio o el sistema vascular. En estudios de toxicidad con dosis repetidas (7 dosis SC) en ratas y monos no se observaron efectos adversos significativos. Adicionalmente, en un estudio de toxicidad con dosis repetidas (5 dosis SC) en ratas jóvenes no se observaron efectos adversos significativos.

En un estudio de toxicidad reproductiva en conejos hembras se demostró que la administración intramuscular de Prevenar® 13 valente antes del apareamiento y durante la gestación no afectó la fertilidad, el desarrollo embrionario/fetal ni el desarrollo postnatal.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de Sodio, ácido succínico, polisorbato 80, agua para inyección.

6.2 Incompatibilidades

La vacuna no se debe mezclar con otras vacunas o productos en la misma jeringa.

6.3 Período de validez

No utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

Almacene refrigerada entre 2 ºC a 8 ºC.
No congele. Descarte si la vacuna se ha congelado.
Almacene en el paquete original.

Solamente se aplica a jeringa prellenada.

Prevenar® 13 valente ha demostrado que es estable a temperaturas de hasta 25 ºC durante 4 días. Estos datos no son recomendaciones para transporte o almacenamiento, pero pueden guiar las decisiones de utilización en caso de variaciones temporales de temperatura.

"Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños"

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Presentación comercial: Caja x 1 jeringa prellenada de 0,5 ml + aguja 25 g x 1" + inserto

6.6 Instrucciones de uso/manipulación

Prevenar® 13 valente es una suspensión que contiene un adyuvante. Antes de expeler el aire de la jeringa, la vacuna se debe agitar bien para obtener una suspensión blanca homogénea y antes de la administración se debe inspeccionar visualmente para determinar la presencia de material particulado y/o variación del aspecto físico. No utilice si el contenido tiene un aspecto diferente.

Durante el almacenamiento, un depósito blanco y un sobrenadante transparente se puede observar. Esto no constituye señal de deterioro.

Venta bajo receta médica

Fabricado por: Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Grange Castle, Irlanda.
Acondicionado por: Pfizer Manufacturing Belgium N.V., Puurs-Sint-Amands, Bélgica.
Importado y distribuido por: Pfizer Cía., Ltda., Quito – Ecuador.

LLD_Ecu_CDSv21_19Abr2016_CDSv23_08Sep2016_CDSv24_13Jul2017_CDSv25_01Jul2019_v3.0

LLD_Ecu_CDSv21_19Abr2016_CDSv23_08Sep2016_CDSv24_13Jul2017_CDSv25_01Jul2019_v3.0