1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Prevenar 13 suspensión inyectable
Vacuna antineumocócica polisacárida conjugada (13-valente, adsorbida)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 dosis (0,5 ml) contiene:

Polisacárido del serotipo neumocócico 1[1]	2,2 µg
Polisacárido del serotipo neumocócico 3[1]	2,2 µg
Polisacárido del serotipo neumocócico 4[1]	2,2 µg
Polisacárido del serotipo neumocócico 5[1]	2,2 µg
Polisacárido del serotipo neumocócico 6A[1]	2,2 µg
Polisacárido del serotipo neumocócico 6B[1]	4.4 µg
Polisacárido del serotipo neumocócico 7F[1]	2,2 µg
Polisacárido del serotipo neumocócico 9V[1]	2,2 µg
Polisacárido del serotipo neumocócico 14[1]	2,2 µg
Polisacárido del serotipo neumocócico 18C[1]	2,2 µg
Polisacárido del serotipo neumocócico 19A[1]	2,2 µg
Polisacárido del serotipo neumocócico 19F[1]	2,2 µg
Polisacárido del serotipo neumocócico 23F[1]	2,2 µg

[1] Conjugados con la proteína transportadora CRM_{197} adsorbidos en fosfato de aluminio.

1 dosis (0,5 ml) contiene aproximadamente 32 µg de proteína transportadora CRM_{197} y 0,125 mg de aluminio.

Excipientes con efecto conocido

Prevenar 13 contiene 0,1 mg de polisorbato 80 en cada dosis de 0,5 ml equivalente a 0,2 mg/ml de polisorbato 80.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable.
La vacuna es una suspensión homogénea blanca.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Inmunización activa para la prevención de la enfermedad invasiva, neumonía y otitis media aguda causadas por *Streptococcus pneumoniae* en lactantes, niños y adolescentes desde 6 semanas hasta 17 años de edad.

Inmunización activa para la prevención de la enfermedad invasiva y la neumonía causada por *Streptococcus pneumoniae* en adultos de ≥ 18 años y personas de edad avanzada.

Ver secciones 4.4 y 5.1 para información sobre la protección frente a serotipos neumocócicos específicos.

El uso de Prevenar 13 debe ser determinado en función de las recomendaciones oficiales, teniendo en cuenta el riesgo de la enfermedad invasiva y la neumonía en los diferentes grupos de edad, las patologías de base, así como la variabilidad epidemiológica de los serotipos en las diferentes áreas geográficas.

4.2 Posología y forma de administración

Los esquemas de vacunación con Prevenar 13 deben basarse en las recomendaciones oficiales.

Posología

Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad:

Se recomienda que los lactantes que reciban una primera dosis de Prevenar 13 completen la pauta de vacunación con Prevenar 13.

Lactantes de 6 semanas a 6 meses de edad:

Serie primaria de tres dosis
La serie de vacunación recomendada consiste en cuatro dosis de 0,5 ml cada una. En el lactante la serie primaria consiste en tres dosis, administrándose la primera habitualmente a los 2 meses de edad y con un intervalo mínimo de 1 mes entre dosis. La primera dosis puede administrarse desde las seis semanas de edad. Se recomienda una cuarta dosis (refuerzo) entre los 11 y los 15 meses de edad.

Serie primaria de dos dosis
Como alternativa, si se administra Prevenar 13 como parte de un programa de vacunación sistemático del lactante, podría administrarse una serie de tres dosis de 0,5 ml cada una. La primera dosis puede administrarse desde los 2 meses de edad, con una segunda dosis 2 meses después. Se recomienda administrar la tercera dosis (refuerzo) entre los 11 y los 15 meses de edad (ver sección 5.1).

Lactantes prematuros (< 37 semanas de gestación)

En los lactantes prematuros, la serie recomendada de inmunización consta de cuatro dosis, cada una de 0,5 ml. La serie primaria para el lactante consta de tres dosis, la primera se administra a los 2 meses, con un intervalo mínimo de 1 mes entre las dosis. La primera dosis puede administrarse desde las seis semanas de edad. Se recomienda una cuarta dosis (refuerzo) entre los 11 y los 15 meses de edad (ver secciones 4.4 y 5.1).

Lactantes y niños ≥ 7 meses de edad no vacunados previamente:

Lactantes de 7 a 11 meses de edad
Dos dosis de 0,5 ml cada una, con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. Se recomienda una tercera dosis en el segundo año de vida.

Niños de 12 a 23 meses de edad
Dos dosis de 0,5 ml cada una, con un intervalo de al menos 2 meses entre las dosis (ver sección 5.1).

Niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad
Una dosis única de 0,5 ml.

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

Prevenar 13 contiene los mismos 7 serotipos incluidos en Prevenar conjugados con la misma proteína transportadora CRM_{197}.

Los lactantes y niños que hayan comenzado la vacunación con Prevenar pueden cambiar a Prevenar 13 en cualquier momento del esquema vacunal.

Niños de 12 a 59 meses de edad completamente inmunizados con Prevenar (7-valente)
Los niños considerados completamente inmunizados con Prevenar (7-valente) deben recibir una dosis de 0,5 ml de Prevenar 13 para inducir respuesta inmune a los 6 serotipos adicionales. Esta dosis de Prevenar 13 debe administrarse, al menos, 8 semanas después de la última dosis de Prevenar (7-valente) (ver sección 5.1).

Niños y adolescentes de 5 a 17 años de edad
Los niños de 5 a 17 años de edad pueden recibir una sola dosis de Prevenar 13 si han sido previamente vacunados con una o más dosis de Prevenar. Esta dosis de Prevenar 13 debe ser administrada por lo menos 8 semanas después de la última dosis de Prevenar (7-valente) (ver sección 5.1).

Adultos de ≥ 18 años y personas de edad avanzada

Una dosis única.
No se ha establecido la necesidad de revacunación con una dosis posterior de Prevenar 13.

Si la administración de la vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos se considera apropiada, Prevenar 13 debe administrarse en primer lugar, independientemente del estado previo de vacunación (ver secciones 4.5 y 5.1).

Poblaciones especiales

Las personas con enfermedades subyacentes que predispongan a una enfermedad neumocócica invasiva (por ejemplo, enfermedad de células falciformes o infección por el VIH), incluidos los vacunados previamente con una o más dosis de la vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos, pueden recibir al menos una dosis de Prevenar 13 (ver sección 5.1).

La serie de vacunación recomendada en las personas sometidas a un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) consiste en cuatro dosis de Prevenar 13 de 0,5 ml cada una. La serie primaria está compuesta por tres dosis, la primera de las cuales se administra entre 3 y 6 meses después del TCMH, y las siguientes en intervalos mínimos de un mes. Se recomienda administrar una cuarta dosis (refuerzo) 6 meses después de la tercera dosis (ver sección 5.1).

Forma de administración

La vacuna debe ser administrada por inyección intramuscular. Las zonas preferidas son la cara anterolateral del muslo (músculo vasto lateral) en lactantes o el músculo deltoides en la parte superior del brazo en niños y adultos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, o al toxoide diftérico.

Como ocurre con otras vacunas, debe posponerse la administración de Prevenar 13 en pacientes que padezcan enfermedad febril aguda grave. Sin embargo, no debe retrasarse la vacunación por la presencia de una infección menor, como un resfriado.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Prevenar 13 no debe administrarse por vía intravascular.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, debe disponerse de métodos adecuados para el tratamiento y supervisión en el caso poco probable de producirse un choque anafiláctico después de la administración de la vacuna.

La vacuna no debe administrarse en inyección intramuscular a personas con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación que pudiera contraindicar la inyección intramuscular, pero puede ser administrada subcutáneamente si el beneficio potencial claramente superase los riesgos (ver sección 5.1).

Prevenar 13 solamente protegerá frente a los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* incluidos en la vacuna, pero no protegerá frente a otros microorganismos causantes de enfermedad invasiva, neumonía u otitis media. Como cualquier vacuna, Prevenar 13 podría no proteger frente a la enfermedad neumocócica a todas las personas que reciban la vacuna. Para obtener información sobre los datos epidemiológicos más recientes de su país, consulte con el organismo nacional competente.

Las personas con deterioro de la respuesta inmune, bien debido al uso de terapias inmunosupresoras, a un defecto genético, a infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o a otras causas, pueden presentar una respuesta de anticuerpos reducida tras la inmunización activa.

Se dispone de datos limitados sobre la seguridad y la inmunogenicidad para las personas con enfermedad de células falciformes, infección por el VIH o que se hayan sometido a un trasplante de células madre hematopoyéticas (ver sección 5.1). No se dispone de datos de seguridad ni de inmunogenicidad de Prevenar 13 relativos a personas incluidas en otros grupos específicos de inmunocomprometidos (por ejemplo, neoplasias o síndrome nefrótico), por lo que la vacunación se debe considerar de forma individualizada.

Excipientes

Esta vacuna contiene polisorbato 80 (ver sección 2). El polisorbato 80 puede causar reacciones de hipersensibilidad.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, está esencialmente «exento de sodio».

Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad

En los ensayos clínicos, Prevenar 13 indujo una respuesta inmune frente a los 13 serotipos incluidos en la vacuna. La respuesta inmune frente al serotipo 3 tras la dosis de refuerzo no aumentó por encima de los niveles observados después de la serie primaria de vacunación; la relevancia clínica de esta observación respecto a la inducción de memoria inmunológica frente al serotipo 3 es desconocida (ver sección 5.1).

El porcentaje de sujetos con títulos de anticuerpos funcionales (OPA) ≥ 1:8 frente a los serotipos 1, 3 y 5 fue elevado. Sin embargo, los títulos medios geométricos de OPA fueron menores que los observados frente al resto de los serotipos adicionales; se desconoce la relevancia clínica de esta observación para la eficacia protectora (ver sección 5.1).

Datos limitados han demostrado que Prevenar 7-valente (serie primaria de tres dosis) induce una respuesta inmune aceptable en lactantes que sufren anemia falciforme, con un perfil de seguridad similar al observado en grupos que no pertenecen a la categoría de alto riesgo (ver sección 5.1).

Los niños menores de 2 años deben recibir las series de vacunación con Prevenar 13 adecuadas a su edad (ver sección 4.2). El uso de la vacuna conjugada antineumocócica no reemplaza el uso de la vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos en niños ≥ 2 años de edad con enfermedades (tales como anemia falciforme, asplenia, infección por VIH, enfermedades crónicas o aquellos que estén inmunocomprometidos) que comportan un mayor riesgo de enfermedad invasiva causada por *Streptococcus pneumoniae.* Siempre que esté recomendado, los niños en riesgo ≥ 24 meses de edad

que ya hayan sido sensibilizados con Prevenar 13 deben recibir la vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos. El intervalo entre la vacuna conjugada antineumocócica 13-valente (Prevenar 13) y la vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos no debe ser inferior a 8 semanas. No hay datos disponibles que indiquen si la administración de la vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos a niños no primovacunados o a niños primovacunados con Prevenar 13 pudiera producir una hiporrespuesta a dosis futuras de Prevenar 13.

En la administración de la serie de vacunación primaria a recién nacidos muy prematuros (nacidos ≤ 28 semanas de gestación), y especialmente a aquellos con antecedentes de inmadurez respiratoria, se debe considerar el riesgo potencial de apnea y la necesidad de monitorización respiratoria durante 48-72 horas. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de niños, la vacunación no se debe impedir ni retrasar.

Para los serotipos de la vacuna, se espera que la protección frente a la otitis media sea menor que la protección frente a la enfermedad invasiva. Puesto que muchos otros microorganismos aparte de los serotipos neumocócicos presentes en la vacuna pueden causar otitis media, cabe esperar que la protección frente a todas las otitis medias sea baja (ver sección 5.1).

Cuando Prevenar 13 se administra de forma concomitante con Infanrix hexa (DTPa-HB-VPI/Hib), las tasas de reacciones febriles son similares a las observadas con la administración concomitante de Prevenar (7-valente) e Infanrix hexa (ver sección 4.8). Con la administración concomitante de Prevenar 13 e Infanrix hexa se observó un aumento de las tasas de notificación de convulsiones (con o sin fiebre) y de episodios de hiporrespuesta hipotónica (EHH) (ver sección 4.8).

Debe iniciarse un tratamiento antipirético con arreglo a las directrices de tratamiento local en niños con trastornos convulsivos o con antecedentes de convulsiones febriles y en todos los niños que reciban Prevenar 13 simultáneamente con vacunas antitosferínicas de células enteras.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad

Prevenar 13 puede administrarse de forma concomitante con cualquiera de los siguientes antígenos vacunales, tanto como vacunas monovalentes o combinadas: difteria, tétanos, tosferina acelular o de células enteras, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielitis inactivada, hepatitis B (para información sobre Infanrix hexa, ver sección 4.4), meningococo del serogrupo C, sarampión, parotiditis, rubéola, varicela y vacuna antirrotavírica.

Prevenar 13 también se puede administrar de forma concomitante entre los 12 y los 23 meses con la vacuna meningocócica de polisacáridos de los serogrupos A, C, W e Y conjugados con toxoide tetánico a niños que han sido primovacunados, de forma adecuada, con Prevenar 13 (según las recomendaciones locales).

Los datos de un estudio clínico de postcomercialización evaluando el efecto del uso profiláctico de antipiréticos (ibuprofeno y paracetamol) sobre la respuesta inmune a Prevenar 13 sugieren que la administración concomitante o en el mismo día de paracetamol puede reducir la respuesta inmune a Prevenar 13 tras la serie primaria de vacunación. Las respuestas tras la dosis de refuerzo administrada a los 12 meses no se modificaron. Se desconoce el significado clínico de esta observación.

Niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad

No existen datos disponibles sobre la administración concomitante con otras vacunas.

Adultos de 18 a 49 años de edad

No existen datos disponibles sobre la administración concomitante con otras vacunas.

Adultos de 50 años de edad o mayores

Prevenar 13 puede administrarse concomitantemente con la vacuna trivalente inactivada (VTI) frente a los virus de la gripe estacional.

En dos estudios realizados en adultos de 50-59 años y a partir de los 65 años, se demostró que Prevenar 13 puede administrarse concomitantemente con la vacuna trivalente inactivada frente a los virus de la gripe (VTI). Las respuestas a los tres antígenos de la VTI fueron comparables cuando la VTI se administró sola o cuando se administró de forma concomitante con Prevenar 13.

Cuando Prevenar 13 se administró concomitantemente con la VTI, las respuestas inmunes a Prevenar 13 fueron más bajas en comparación con las obtenidas cuando se administró Prevenar 13 sola, si bien no se produjo ningún efecto a largo plazo en el número de anticuerpos circulantes.

En un tercer estudio en adultos de 50-93 años de edad, se demostró que Prevenar 13 se puede administrar de forma concomitante con la vacuna tetravalente inactivada frente a la gripe estacional (QIV). Las respuestas inmunes a las cuatro cepas de la QIV fueron no inferiores cuando Prevenar 13 se administró de forma concomitante con la QIV, en comparación con las obtenidas cuando se administró la QIV sola.

Las respuestas inmunes a Prevenar 13 fueron no inferiores cuando Prevenar 13 se administró de forma concomitante con la QIV en comparación con las obtenidas cuando se administró Prevenar 13 sola. Al igual que con la administración concomitante de las vacunas trivalentes, las respuestas inmunes a algunos serotipos de neumococo fueron menores cuando ambas vacunas se administraron de forma concomitante.

No se ha estudiado la administración concomitante con otras vacunas.

Las diferentes vacunas inyectables siempre deben administrarse en distintos lugares de vacunación.

No se ha estudiado la administración concomitante de Prevenar 13 y la vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos. En los estudios clínicos en los que Prevenar 13 se administró 1 año después de la vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos, las respuestas inmunes fueron más bajas para todos los serotipos en comparación con las obtenidas cuando Prevenar 13 fue administrado a sujetos que no habían sido previamente inmunizados con la vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos. Se desconoce el significado clínico de este hallazgo.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos del uso de la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente en mujeres embarazadas. Por tanto se debe evitar el uso de Prevenar 13 durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente se excreta en la leche humana.

Fertilidad

Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos respecto a toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Prevenar 13 sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, algunos de los efectos mencionados en la sección 4.8 “Reacciones adversas” pueden afectar de forma temporal a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

El análisis de las tasas de notificación postcomercialización sugiere un potencial aumento del riesgo de convulsiones, con o sin fiebre, y de episodios de hiporrespuesta hipotónica, al comparar los grupos que notificaron el uso de Prevenar 13 con Infanrix hexa con los que notificaron el uso de Prevenar 13 solamente.

En esta sección se enumeran por sistema corporal, en orden decreciente de frecuencia y gravedad para todos los grupos de edad, las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos o procedentes de la experiencia postcomercialización. La frecuencia se define de la forma siguiente: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (< 1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<u>Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad</u>

Se evaluó la seguridad de la vacuna en diferentes ensayos clínicos controlados en los que se administraron 14.267 dosis a 4.429 lactantes sanos desde 6 semanas de edad en la primera vacunación y desde los 11 a los 16 meses de edad en la dosis de refuerzo. En todos los ensayos en lactantes, Prevenar 13 se administró de forma concomitante con las vacunas pediátricas sistemáticas (ver sección 4.5).

También se evaluó la seguridad en 354 niños no vacunados previamente (de 7 meses a 5 años de edad).

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en niños de 6 semanas a 5 años de edad fueron reacciones en el lugar de vacunación, fiebre, irritabilidad, disminución del apetito y aumento y/o disminución del sueño.

En un estudio clínico, en los lactantes vacunados a los 2, 3 y 4 meses de edad se notificaron tasas más altas de fiebre ≥ 38 °C entre los lactantes que recibieron Prevenar (7-valente) de forma concomitante con Infanrix hexa (28,3% a 42,3%) que en los lactantes que recibieron Infanrix hexa sola (15,6% a 23,1%). Después de una dosis de refuerzo entre los 12 y 15 meses de edad, se comunicó fiebre ≥ 38 °C en el 50,0% de los niños que recibieron Prevenar (7-valente) e Infanrix hexa al mismo tiempo, en comparación con el 33,6% de los niños que recibieron Infanrix hexa sola. Estas reacciones fueron en su mayoría moderadas (menor o igual a 39 °C) y transitorias.

Se notificó un aumento de las reacciones en el lugar de vacunación en niños mayores de 12 meses en comparación con las tasas observadas en lactantes durante la serie primaria con Prevenar 13.

Reacciones adversas en los ensayos clínicos
En los estudios clínicos, el perfil de seguridad de Prevenar 13 fue similar al de Prevenar. Las siguientes frecuencias se basan en las reacciones adversas que se evaluaron en los ensayos clínicos con Prevenar 13:

<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>:
Raras: Reacción de hipersensibilidad, incluidos edema facial, disnea, broncoespasmo

<u>Trastornos del sistema nervioso</u>:
Poco frecuentes: Convulsiones (incluidas convulsiones febriles)

Raras: Episodio hipotónico de hiporrespuesta

Trastornos gastrointestinales:
Muy frecuentes: Disminución del apetito
Frecuentes: Vómitos; diarrea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Frecuentes: Erupción (rash)
Poco frecuentes: Urticaria o erupción similar a la urticaria

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Muy frecuentes: Pirexia; irritabilidad; cualquier eritema en el lugar de vacunación, induración/tumefacción o dolor/dolor a la palpación; somnolencia; mala calidad del sueño
Eritema o induración/tumefacción de 2,5- 7,0 cm en el lugar de vacunación (tras la dosis de refuerzo y en niños mayores [de 2 a 5 años de edad])
Frecuentes: Pirexia > 39ºC; alteración del movimiento en el lugar de vacunación (debida al dolor); eritema o induración/tumefacción de 2,5- 7,0 cm en el lugar de vacunación (tras la serie del lactante)
Poco frecuentes: Eritema o induración/tumefacción > 7,0 cm en el lugar de vacunación; llanto

Información adicional en poblaciones especiales:
Apnea en recién nacidos muy prematuros (≤ 28 semanas de gestación) (ver sección 4.4).

Niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad
La seguridad se evaluó en 592 niños (294 niños de 5 a 10 años previamente vacunados con al menos una dosis de Prevenar y 298 niños de 10 a 17 años que no habían recibido una vacuna contra el neumococo).

Las reacciones adversas más frecuentes en niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad fueron las siguientes:

Trastornos del sistema nervioso:
Frecuentes: Cefaleas

Trastornos gastrointestinales:
Muy frecuentes: Disminución del apetito
Frecuentes: Vómitos, diarrea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Frecuentes: Erupción (rash); urticaria o erupción similar a la urticaria

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Muy frecuentes: Irritabilidad, eritema en el lugar de vacunación; induración/tumefacción o dolor/dolor a la palpación; somnolencia; sueño deficiente;
dolor en el lugar de vacunación (incluyendo alteración del movimiento del brazo)

Frecuentes: Pirexia

Otras reacciones adversas observadas previamente en lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad pueden ser también aplicables a este grupo de edad, pero no se observaron en este estudio posiblemente debido al tamaño pequeño de la muestra.

Información adicional en poblaciones especiales

Los niños y los adolescentes con enfermedad de células falciformes, infección por el VIH o que se hayan sometido a un trasplante de células madre hematopoyéticas presentan frecuencias similares de reacciones adversas, salvo que las cefaleas, los vómitos, la diarrea, la pirexia, la fatiga, la artralgia y la mialgia fueron muy frecuentes.

Adultos de ≥ 18 años y personas de edad avanzada

Se evaluó la seguridad de la vacuna en 7 ensayos clínicos que incluyeron 91.593 adultos en un rango de edad de entre 18 y 101 años. Prevenar 13 se administró a 48.806 adultos; 2.616 (5,4%) de entre 50 y 64 años y 45.291 (92,8%) de 65 años y mayores. Uno de los 7 estudios incluyó un grupo de adultos (n = 899) de entre 18 y 49 años de edad que recibieron Prevenar 13 y que no habían sido previamente vacunados con la vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos. De los que recibieron Prevenar 13, 1.916 adultos habían sido previamente vacunados con la vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos, al menos, 3 años antes del inicio del estudio y 46.890 no habían sido previamente vacunados con la vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos.

Se observó una tendencia hacia una menor frecuencia de reacciones adversas asociada con el aumento de edad. Los adultos de > 65 años de edad (independientemente de su estado de vacunación previo) informaron de menos reacciones adversas que los adultos más jóvenes, siendo las reacciones adversas generalmente más frecuentes entre los adultos más jóvenes, de entre 18 y 29 años de edad.

En general, las categorías de frecuencia fueron similares en todos los grupos de edad, salvo para los vómitos, que fueron muy frecuentes (≥ 1/10) en los adultos de entre 18 y 49 años de edad y frecuentes (de ≥ 1/100 a < 1/10) en todos los demás grupos de edad, y la pirexia, que fue muy frecuente en los adultos de entre 18 y 29 años de edad y frecuentes en todos los demás grupos de edad. El dolor intenso/dolor a la palpación en el lugar de vacunación y la alteración importante del movimiento del brazo fueron muy frecuentes en los adultos de entre 18 y 39 años y frecuentes en todos los demás grupos de edad.

Reacciones adversas de los ensayos clínicos
Se monitorizaron diariamente las reacciones locales y eventos sistémicos después de cada vacunación, durante 14 días en 6 de los estudios y durante 7 días en el estudio restante. Las siguientes frecuencias se basan en las reacciones adversas que se evaluaron en los ensayos clínicos con Prevenar 13 en adultos:

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:
Muy frecuentes: Disminución del apetito

Trastornos del sistema nervioso:
Muy frecuentes: Cefaleas

Trastornos gastrointestinales:
Muy frecuentes: Diarrea; vómitos (en los adultos de entre 18 y 49 años de edad)
Frecuentes: Vómitos (en los adultos de 50 años y mayores)
Poco frecuentes: Náuseas

Trastornos del sistema inmunológico:
Poco frecuentes: Reacción de hipersensibilidad, incluidos edema facial, disnea, broncoespasmo

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Muy frecuentes: Erupción (rash)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Muy frecuentes: Escalofríos; fatiga; eritema en el lugar de vacunación; induración/tumefacción en el lugar de vacunación; dolor/dolor a la palpación en el lugar de la vacunación (dolor intenso/dolor a la palpación en el lugar de

la vacunación en los adultos de entre 18 y 39 años de edad); limitación del movimiento del brazo (limitación importante del movimiento del brazo muy frecuente en los adultos de entre 18 y 39 años)

Frecuentes: Pirexia (muy frecuente en los adultos de entre 18 y 29 años de edad)

Poco frecuentes: Linfadenopatia localizada en la zona del lugar de vacunación

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Artralgia; mialgia

En general, no se observaron diferencias significativas en las frecuencias de reacciones adversas cuando se administró Prevenar 13 a adultos previamente vacunados con la vacuna antineumocócica de polisacáridos.

Información adicional en poblaciones especiales

Los adultos con infección por el VIH presentaron frecuencias similares de reacciones adversas, salvo que la pirexia y los vómitos fueron muy frecuentes, y las náuseas, frecuentes.

Los adultos sometidos a un trasplante de células madre hematopoyéticas presentaron frecuencias similares de reacciones adversas, salvo que la pirexia y los vómitos fueron muy frecuentes.

Se observaron frecuencias más altas en algunas reacciones sistémicas monitorizadas cuando se administró Prevenar 13 concomitantemente con la vacuna trivalente inactivada frente al virus de la gripe (VTI) comparado con la vacuna VTI administrada sola (cefalea, escalofríos, rash, disminución del apetito, artralgia y mialgia) o con Prevenar 13 administrado solo (cefalea, fatiga, escalofríos, disminución del apetito y artralgia).

Reacciones adversas en la experiencia postcomercialización con Prevenar 13

Las siguientes se consideran reacciones adversas al producto Prevenar 13; dado que estas reacciones se derivan de notificaciones espontáneas, las frecuencias no pueden ser determinadas y se consideran desconocidas:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Linfadenopatía (localizada en la zona del lugar de vacunación)

Trastornos del sistema inmunológico:

Reacción anafiláctica/anafilactoide, incluido shock; angioedema

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Eritema multiforme

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Urticaria en el lugar de vacunación; dermatitis en el lugar de vacunación; prurito en el lugar de vacunación; rubefacción

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Debido a su presentación en jeringa precargada, la sobredosis con Prevenar 13 es improbable. Sin embargo, se han notificado casos de sobredosis de Prevenar 13 en lactantes y niños, es decir, dosis posteriores administradas antes del momento recomendado respecto a la dosis previa. En general, los

acontecimientos adversos notificados con sobredosis se corresponden con los comunicados con dosis administradas siguiendo el calendario pediátrico recomendado de Prevenar 13.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacunas, vacunas antineumocócicas, código ATC: J07AL02

Prevenar 13 contiene los 7 polisacáridos capsulares neumocócicos presentes en Prevenar (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) más 6 polisacáridos adicionales (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), todos ellos conjugados con la proteína transportadora CRM_{197}.

Carga de enfermedad

Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad
A la vista de la vigilancia de serotipos realizada en Europa antes de la introducción de Prevenar, se estima que Prevenar 13 va a cubrir el 73-100% (en función del país) de los serotipos causantes de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en niños menores de 5 años de edad. En este grupo de edad, los serotipos 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A representan entre el 15,6% y el 59,7% de las enfermedades invasivas, dependiendo del país, el periodo de tiempo estudiado y el uso de Prevenar.

La otitis media aguda (OMA) es una enfermedad frecuente de la infancia con diferentes etiologías. Las bacterias pueden ser responsables del 60-70% de los episodios clínicos de OMA. El *S. pneumoniae* es una de las causas más frecuentes de OMA bacteriana en todo el mundo.

Se estima que Prevenar 13 cubre más del 90% de los serotipos causantes de ENI resistente a los antimicrobianos.

Niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad
En niños y adolescentes de 6 a 17 años, la incidencia de la enfermedad neumocócica es baja; sin embargo, existe un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad en aquellos con comorbilidades.

Adultos de ≥ 18 años y personas de edad avanzada
La neumonía es la presentación clínica más frecuente de la enfermedad neumocócica en los adultos.

La incidencia notificada de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) y la ENI en Europa varía de un país a otro, aumenta con la edad a partir de los 50 años y es mayor en las personas de ≥ 65 años. El *S. pneumoniae* es la causa más frecuente de la NAC y se calcula que es responsable de aproximadamente el 30% de todos los casos de NAC que precisan hospitalización presentados por adultos de los países desarrollados.

La neumonía bacteriémica (aproximadamente el 80% de la ENI en los adultos), la bacteriemia sin foco y la meningitis son las manifestaciones más frecuentes de ENI en los adultos. Según datos de vigilancia, tras la introducción de Prevenar pero antes de la introducción de Prevenar 13 en los programas de vacunación sistemática infantil, los serotipos neumocócicos de Prevenar 13 podrían ser responsables de al menos un 50-76% (según el país) de los casos de ENI en los adultos.

El riesgo de NAC y ENI en los adultos también aumenta con las enfermedades subyacentes de carácter crónico, especialmente con la asplenia anatómica o funcional, diabetes mellitus, asma, enfermedad cardiovascular, pulmonar, renal o hepática crónica, y es máxima en inmunodeprimidos, como por ejemplo, aquellos con enfermedades hematológicas malignas o infección por el VIH.

Ensayos clínicos de inmunogenicidad de Prevenar 13 en lactantes, niños y adolescentes

La eficacia protectora de Prevenar 13 frente a la ENI no ha sido estudiada. Como recomienda la Organización Mundial de la Salud (OMS), la evaluación de la eficacia potencial en lactantes y niños pequeños frente a la ENI se ha basado en una comparación de las respuestas inmunes frente a los 7 serotipos comunes compartidos por Prevenar 13 y Prevenar, para los que se ha demostrado eficacia protectora (para la eficacia de Prevenar (7-valente) en lactantes y niños, ver abajo). También se cuantificó la respuesta inmune frente a los 6 serotipos adicionales.

Respuesta inmune tras la serie primaria de vacunación con tres dosis en el lactante

En diversos países europeos y en Estados Unidos, se han llevado a cabo ensayos clínicos con distintos esquemas vacunales, incluyendo dos ensayos aleatorizados de "no inferioridad" (en Alemania con una serie primaria a los 2, 3 y 4 meses [006] y en Estados Unidos con una serie primaria a los 2, 4 y 6 meses [004]). En estos dos ensayos, la respuesta inmune frente al neumococo fue comparada utilizando un criterio de no inferioridad que incluye el porcentaje de sujetos con una IgG específica frente al polisacárido del serotipo en suero ≥ 0,35 µg/ml un mes después de la serie primaria y la comparación de las concentraciones medias geométricas de IgG (ELISA CMG); de forma adicional, se compararon los títulos de anticuerpos funcionales (OPA) entre sujetos que recibieron Prevenar 13 y Prevenar. Para los 6 serotipos adicionales, estos valores fueron comparados con la menor respuesta obtenida entre los 7 serotipos comunes hallada en los que recibieron Prevenar.

En la tabla 1 se muestran las comparaciones de la respuesta inmune del ensayo 006 relativas a la no inferioridad, basándose en el porcentaje de lactantes que alcanzaron unas concentraciones de IgG antipolisacárido ≥ 0,35 µg/ml. Los resultados del ensayo 004 fueron similares. Se demostró la no inferioridad (límite inferior del intervalo de confianza al 95% para la diferencia del porcentaje de respondedores con un título de 0,35 µg/ml entre los grupos >-10%) de Prevenar 13 para los 7 serotipos comunes, excepto para el serotipo 6B en el ensayo 006 y para los serotipos 6B y 9V en el ensayo 004, en los que no se alcanzó por un pequeño margen. Los 7 serotipos comunes cumplieron los criterios preestablecidos de no inferioridad para las CMG de IgG medidas por ELISA. Prevenar 13 indujo unos niveles de anticuerpos comparables, aunque ligeramente menores, a los de Prevenar frente a los 7 serotipos comunes. Se desconoce la importancia clínica de estas diferencias.

Se cumplió la no inferioridad para los 6 serotipos adicionales, basándose en el porcentaje de lactantes que alcanzaron unas concentraciones de anticuerpos ≥ 0,35 µg/ml y en la comparación de las CMG de IgG mediante ELISA en el ensayo 006, así como para 5 de los 6 serotipos, con la excepción del serotipo 3, en el ensayo 004. Para el serotipo 3, los porcentajes de sujetos vacunados con Prevenar 13 con IgG sérica ≥ 0,35 µg/ml fueron del 98,2% (ensayo 006) y del 63,5% (ensayo 004).

Tabla 1: Comparación del porcentaje de sujetos que alcanzaron una concentración de anticuerpos IgG antipolisacárido capsular neumocócico ≥ 0,35 µg/ml después de la dosis 3 de la serie primaria – ensayo 006			
Serotipos	**Prevenar 13 % (N = 282-285)**	**Prevenar 7-valente % (N = 277-279)**	**Diferencia (IC al 95%)**
Serotipos de Prevenar 7-valente			
4	98,2	98,2	0,0 (-2,5; 2,6)
6B	77,5	87,1	-9,6 (-16,0; -3,3)
9V	98,6	96,4	2,2 (-0,4; 5,2)
14	98,9	97,5	1,5 (-0,9; 4,1)
18C	97,2	98,6	-1,4 (-4,2; 1,2)
19F	95,8	96,0	-0,3 (-3,8; 3,3)
23F	88,7	89,5	-0,8 (-6,0; 4,5)
Serotipos adicionales de Prevenar 13			
1	96,1	87,1*	9,1 (4,5; 13,9)
3	98,2	87,1	11,2 (7,0; 15,8)
5	93,0	87,1	5,9 (0,8; 11,1)
6A	91,9	87,1	4,8 (-0,3; 10,1)
7F	98,6	87,1	11,5 (7,4; 16,1)
19A	99,3	87,1	12,2 (8,3; 16,8)
*El serotipo de Prevenar con la tasa de respuesta porcentual menor fue el 6B en el ensayo 006 (87,1 %)			

Prevenar 13 indujo anticuerpos funcionales frente a la totalidad de los 13 serotipos vacunales en los ensayos 004 y 006. En cuanto a los 7 serotipos comunes, no hubo diferencias entre los grupos en el porcentaje de sujetos con títulos de OPA ≥ 1:8. Para cada uno de los 7 serotipos comunes, > 96% y > 90% de los sujetos vacunados con Prevenar 13 alcanzaron un título de OPA ≥ 1:8 un mes después de la serie primaria de vacunación en los ensayos 006 y 004, respectivamente.

En cuanto a cada uno de los 6 serotipos adicionales, Prevenar 13 indujo unos títulos de OPA ≥ 1:8 en el 91,4% al 100% de los vacunados un mes después de la serie primaria en los ensayos 004/006. Los títulos medios geométricos de anticuerpos funcionales (OPA) frente a los serotipos 1, 3 y 5 fueron menores que los observados frente al resto de serotipos adicionales; se desconoce la relevancia clínica de esta observación para la eficacia protectora.

Respuesta inmune tras una serie primaria de vacunación con dos dosis en el lactante

La inmunogenicidad después de dos dosis en lactantes ha sido documentada en cuatro ensayos. El porcentaje de lactantes que alcanzó una concentración de IgG antipolisacárido capsular neumocócico ≥ 0,35 µg/ml un mes después de la segunda dosis se halló entre el 79,6% y el 98,5% en 11 de los 13 serotipos vacunales. El porcentaje de lactantes que alcanzó este umbral de concentración de anticuerpos para los serotipos 6B (27,9% a 57,3%) y 23F (55,8% a 68,1%) fue menor en todos los ensayos con una pauta a los 2 y 4 meses de edad, en comparación con el 58,4% para el serotipo 6B y el 68,6% para el serotipo 23F en un ensayo con una pauta a los 3 y 5 meses de edad. Después de la dosis de refuerzo, todos los serotipos vacunales, incluidos 6B y 23F, mostraron respuestas inmunes acordes con una sensibilización adecuada tras una serie primaria con dos dosis. En un ensayo en el Reino Unido, las respuestas de anticuerpos funcionales (OPA) fueron comparables para todos los serotipos, incluidos 6B y 23F, en los grupos de Prevenar y Prevenar 13 tras la serie primaria a los 2 y 4 meses de edad y tras la dosis de refuerzo a los 12 meses de edad. En cuanto a los sujetos vacunados con Prevenar 13, el porcentaje de respondedores con unos títulos de OPA ≥ 1:8 fue de, al menos, el 87% después de la serie primaria, y de, al menos, el 93% después de la dosis de refuerzo. Los títulos medios geométricos de OPA frente a los serotipos 1, 3 y 5 fueron menores que los observados frente a cada uno de los otros serotipos adicionales; se desconoce la relevancia clínica de esta observación.

Respuesta inmune tras una dosis de refuerzo después de una serie primaria de vacunación con dos o tres dosis en el lactante

Después de la dosis de refuerzo, las concentraciones de anticuerpos aumentaron en relación con el nivel previo a la dosis de refuerzo para la totalidad de los 13 serotipos. Las concentraciones de anticuerpos después de la dosis de refuerzo frente a 12 serotipos fueron mayores que las alcanzadas tras la serie primaria de vacunación del lactante. Estas observaciones se corresponden con una sensibilización adecuada (inducción de memoria inmunológica). La respuesta inmune frente al serotipo 3 después de la dosis de refuerzo no aumentó por encima de los niveles observados tras la serie primaria de vacunación; se desconoce la relevancia clínica de esta observación respecto a la inducción de memoria inmunológica frente al serotipo 3.

La respuesta de anticuerpos a las dosis de refuerzo después de la serie primaria con dos o tres dosis fue comparable para la totalidad de los 13 serotipos vacunales.

En niños con edades comprendidas entre 7 meses y 5 años, los esquemas de vacunación de recuperación o catch-up adecuados según la edad (tal como se describen en la sección 4.2) dan lugar a respuestas de anticuerpos IgG antipolisacárido capsular frente a cada uno de los 13 serotipos que son, al menos, similares a las obtenidas tras una serie primaria con tres dosis en lactantes.

La persistencia de anticuerpos y memoria inmunológica se evaluaron en un estudio realizado en niños sanos que recibieron una dosis única de Prevenar 13 al menos 2 años después de haber sido previamente inmunizados con 4 dosis de Prevenar, una serie primaria de 3 dosis de Prevenar seguida de Prevenar 13 a los 12 meses de edad o 4 dosis de Prevenar 13.

La dosis única de Prevenar 13, en niños de aproximadamente 3,4 años de edad, independientemente de la historia de vacunación previa con Prevenar o Prevenar 13, indujo una fuerte respuesta de anticuerpos, tanto para los 7 serotipos comunes como para los 6 serotipos adicionales de Prevenar 13.

Desde la introducción de Prevenar 7-valente en el año 2000, los datos de vigilancia de la enfermedad neumocócica no han mostrado que la inmunidad inducida por Prevenar en lactantes haya disminuido con el tiempo.

Lactantes prematuros

Se evaluaron la seguridad y la inmunogenicidad de Prevenar 13, administrado a los 2, 3, 4 y 12 meses, a aproximadamente 100 lactantes nacidos prematuramente (media de la edad gestacional estimada [EGE]: 31 semanas; rango: 26 a 36 semanas), y se compararon con aproximadamente 100 lactantes nacidos a término (EGE media: 39 semanas; rango: 37 a 42 semanas).

Se compararon las respuestas inmunológicas en lactantes prematuros y en lactantes a término utilizando la proporción de sujetos que alcanzaron una concentración de los anticuerpos IgG de fijación a los polisacáridos neumocócicos ≥ 0,35 µg/ml un mes después de la serie primaria del lactante; el método utilizado para comparar la inmunogenicidad de Prevenar 13 con la de Prevenar se implementó de acuerdo con las directrices de la OMS.

Más del 85 % alcanzó una concentración de los anticuerpos IgG de fijación a los polisacáridos neumocócicos ≥ 0,35 µg/ml, un mes después de la serie primaria del lactante, excepto para los serotipos 5 (71,7 %), 6A (82,7 %) y 6B (72,7 %) en el grupo de prematuros. En cuanto a estos tres serotipos, la proporción de respondedores entre los lactantes prematuros fue significativamente más baja que en los nacidos a término. Aproximadamente un mes después de administrar la dosis de refuerzo, la proporción de sujetos de cada grupo que alcanzaron este mismo umbral de concentración de anticuerpos fue > 97 %, excepto para el serotipo 3 (71 % en los lactantes prematuros y 79 % en los lactantes nacidos a término). Se desconoce si en lactantes prematuros se induce memoria inmunológica para todos los serotipos. En general, las concentraciones medias geométricas de IgG

específicas de serotipo fueron más bajas en los lactantes prematuros que en los lactantes nacidos a término.

Tras la serie primaria del lactante, los títulos medios geométricos de anticuerpos funcionales (OPA) en lactantes prematuros fueron similares a los de los lactantes nacidos a término, excepto para el serotipo 5 que fue inferior en prematuros. Los títulos medios geométricos de OPA tras la dosis de refuerzo comparados con los obtenidos tras la serie primaria del lactante, fueron similares o inferiores para 4 serotipos (4, 14, 18C y 19F) y fueron superiores de forma estadísticamente significativa para 6 de los 13 serotipos (1, 3, 5, 7F, 9V y 19A) en los lactantes prematuros y para 10 de los 13 serotipos (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19ª y 23F) en los lactantes nacidos a término.

Niños de 12 a 59 meses de edad completamente inmunizados con Prevenar (7-valente)

Tras la administración de una dosis única de Prevenar 13 en niños (12-59 meses) considerados totalmente inmunizados con Prevenar (7-valente) (series primarias de 2 ó 3 dosis más un refuerzo), la proporción que alcanzó los niveles séricos de IgG ≥ 0.35µg / ml y los títulos de OPA ≥ 1:8 era, al menos, el 90%. Sin embargo, 3 serotipos (serotipos 1, 5 y 6A) de los 6 serotipos adicionales mostraron CMG de IgG y títulos medios geométricos de OPA menores cuando se compararon con niños que habían recibido, al menos, una vacunación previa con Prevenar 13. Se desconoce la relevancia clínica de estos valores menores de CMG de IgG y títulos medios geométricos.

Niños de 12 a 23 meses no vacunados

Los estudios realizados en niños de 12 a 23 meses no vacunados con Prevenar (7-valente) demostraron que para los serotipos 6B y 23F se requerían dos dosis para alcanzar concentraciones séricas de IgG similares a las inducidas por una serie primaria de 3 dosis en el lactante.

Niños y adolescentes de 5 a 17 años de edad

En un estudio abierto en 592 niños y adolescentes sanos, incluyendo aquellos con asma (17,4%) que pueden tener predisposición a la infección neumocócica, Prevenar 13 indujo respuestas inmunes frente a los 13 serotipos. Se administró una sola dosis de Prevenar 13 a niños de 5 a 10 años de edad vacunados previamente con al menos 1 dosis de Prevenar, y a los niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad que nunca habían recibido una vacuna antineumocócica.

Tanto en los niños de 5 a 10 años de edad como en los niños y adolescentes de 10 a 17 años, la respuesta inmune a Prevenar 13 no fue inferior a la de Prevenar para los 7 serotipos comunes ni a la de Prevenar 13 para los 6 serotipos adicionales en comparación con la respuesta inmune después de la cuarta dosis en los lactantes vacunados a los 2, 4, 6 y 12-15 meses de edad, según lo determinado por la IgG sérica.

En los niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad, los títulos medios geométricos (TMGs) de OPA comparados 1 mes después de la vacunación no fueron inferiores a los TMGs de OPA en el grupo de 5 a 10 años de edad en 12 de los 13 serotipos (excepto el serotipo 3).

Respuesta inmune después de la administración subcutánea

Se evaluó la administración subcutánea de Prevenar 13, en un estudio no comparativo, en 185 lactantes y niños sanos japoneses que recibieron 4 dosis a los 2, 4, 6 y 12-15 meses de edad. El estudio demostró que la seguridad e inmunogenicidad eran generalmente comparables a las observadas en estudios de administración intramuscular.

Efectividad de Prevenar 13

Enfermedad neumocócica invasiva (ENI)
Datos publicados por la Agencia de Salud Pública de Inglaterra cuatro años después de la introducción de Prevenar en niños, como serie primaria de dos dosis con una dosis de refuerzo en el segundo año de

vida y con una cobertura vacunal del 94%, mostraron una reducción del 98% (IC al 95% 95; 99) en la enfermedad causada por los 7 serotipos vacunales en Inglaterra y Gales. Posteriormente, cuatro años después del cambio a Prevenar 13, la reducción adicional en la incidencia de la ENI causada por los 7 serotipos de Prevenar osciló entre el 76% observado en los niños menores de 2 años de edad y el 91% en los niños de entre 5 y 14 años de edad. En la tabla 2 se muestran las reducciones específicas por serotipo para cada uno de los 5 serotipos adicionales de Prevenar 13 (no se observaron casos de ENI causados por el serotipo 5) distribuidos por grupos de edad, que oscilaron entre el 68% (serotipo 3) y el 100% (serotipo 6A) en los niños menores de 5 años de edad. También se observaron reducciones importantes de la incidencia en grupos de más edad que no habían sido vacunados con Prevenar 13 (efecto indirecto).

Tabla 2: Número de casos y reducciones de la incidencia de ENI específicos por serotipo en 2013/14 frente a 2008/09-2009/10 (2008/10) por edades en Inglaterra y Gales

	< 5 años de edad			**Entre 5 y 64 años de edad**			**≥ 65 años de edad**		
	2008-10§	2013/14§	% de reducción de la incidencia (IC al 95%*)	2008-10§	2013/14§	% de reducción de la incidencia (IC al 95%*)	2008-10§	2013/14§	% de reducción de la incidencia (IC al 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 serotipadas, la ausencia de edades, el denominador comparado con 2009/10 y la tendencia de la enfermedad neumocócica invasiva total hasta 2009/10 (tras lo cual no se aplicó ninguna corrección de tendencia).

* IC al 95% inflado a partir de un intervalo de Poisson basado en una sobredispersión de 2,1 observada mediante el modelado de todos los datos de ENI de 2000-06 anteriores a Prevenar.

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

Otitis media (OM)
El efecto de Prevenar 13 en la OM, con una pauta vacunal de 2 dosis en primovacunación y 1 dosis de refuerzo en el segundo año de vida, ha sido documentado en un estudio publicado realizado en Israel mediante un sistema de vigilancia activa poblacional con cultivo de líquido del oído medio obtenido mediante timpanocentesis en niños israelíes menores de 2 años de edad con OM.

Tras la introducción de Prevenar y, posteriormente, de Prevenar 13, se produjo una disminución de la incidencia desde 2,1 a 0,1 casos por cada 1.000 niños (95%) para los serotipos de Prevenar y el serotipo 6A, y una disminución de la incidencia desde 0,9 a 0,1 casos por cada 1.000 niños (89%) para los serotipos adicionales 1, 3, 5, 7F y 19A de Prevenar 13. La incidencia anual de OM neumocócica se redujo de 9,6 a 2,1 casos por cada 1.000 niños (78%) entre julio de 2004 (antes de la introducción de Prevenar) y junio de 2013 (tras la introducción de Prevenar 13).

Neumonía
En un estudio observacional multicéntrico realizado en Francia, en el que se compararon los periodos anterior y posterior al cambio de Prevenar a Prevenar 13, se produjo una reducción del 16% (2.060 a 1.725 casos) en todos los casos de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) observados en los servicios de urgencias en niños de entre 1 mes y 15 años de edad. Las reducciones fueron del 53% (167 a 79 casos) ($p < 0,001$) en los casos de NAC con derrame pleural y del 63% (64 a 24 casos) ($p < 0,001$) en los casos de NAC neumocócica confirmada microbiológicamente. En el segundo año tras la introducción de Prevenar 13 el número total de casos de NAC causados por los 6 serotipos vacunales adicionales de Prevenar 13 se redujo de 27 a 7 cepas aisladas (74%).

La reducción en los casos de neumonía por cualquier causa fue más notable en los grupos vacunados a una edad más temprana con una reducción del 31,8% (757 a 516 casos) y 16,6% (833 a 695 casos) en los grupos de edad de menores de 2 años y de entre 2 y 5 años, respectivamente. La incidencia en los mayores, fundamentalmente niños no vacunados (mayores de 5 años) no cambió a lo largo del estudio.

En un sistema de vigilancia continua (2004 a 2013) para documentar el efecto de Prevenar y, posteriormente, de Prevenar 13 en niños con NAC menores de 5 años de edad en el sur de Israel usando una serie primaria de 2 dosis con una dosis de refuerzo en el segundo año de edad, se produjo una reducción del 68% (IC al 95% 73; 61) en las consultas ambulatorias y del 32% (IC al 95% 39; 22) en los ingresos hospitalarios por NAC alveolar tras la introducción de Prevenar 13 en relación con el periodo anterior a la introducción de Prevenar.

<u>Efecto sobre la colonización nasofaríngea</u>

En un estudio de vigilancia en Francia en niños con otitis media aguda, se evaluaron los cambios en la colonización nasofaríngea (NP) de serotipos neumocócicos tras la introducción de Prevenar (7-valente) y, posteriormente, Prevenar 13. Prevenar 13 redujo significativamente la colonización nasofaríngea de los 6 serotipos adicionales (y el serotipo 6C) combinados y de los serotipos individuales 6C, 7F, 19A en comparación con Prevenar. También se observó una reducción de la colonización del serotipo 3 (2,5% versus 1,1%, $p=0,1$). No se observó colonización de los serotipos 1 y 5.

Se ha estudiado el efecto de la vacunación con un conjugado neumocócico sobre la colonización nasofaríngea en un ensayo clínico doble ciego aleatorizado en niños que recibieron Prevenar 13 o Prevenar (7-valente) a los 2, 4, 6 y 12 meses de edad en Israel. Prevenar 13 redujo significativamente la nueva adquisición nasofaríngea de los 6 serotipos adicionales (y el serotipo 6C) combinados y los serotipos individuales 1, 6A, 6C, 7F, 19A, en comparación con Prevenar. No se observó reducción en el serotipo 3 y la colonización con el serotipo 5 era demasiado infrecuente para evaluar el impacto. Para 6 de los 7 serotipos comunes restantes, se observaron tasas similares de adquisición nasofaríngea en ambos grupos de vacunas; se observó una reducción significativa del serotipo 19F.

En este estudio se documentaron reducciones de los serotipos 19A, 19F y 6A de *S. pneumoniae* no susceptibles a varios antibióticos. Las reducciones oscilaron entre 34% y 62% dependiendo del serotipo y del antibiótico.

Eficacia protectora de Prevenar (vacuna 7-valente) en lactantes y niños

La eficacia de Prevenar 7-valente ha sido evaluada en dos ensayos clínicos importantes —el ensayo *Northern California Kaiser Permanente* (NCKP) y el ensayo *Finnish Otitis Media* (FinOM). Ambos ensayos fueron aleatorizados, doble ciego y controlados con producto activo, en los que se aleatorizó a los lactantes a recibir Prevenar o una vacuna control (NCKP, vacuna frente al meningococo del serogrupo C conjugada con CRM [MnCC]; FinOM, vacuna frente a la hepatitis B) en una serie de 4 dosis a los 2, 4, 6 y 12-15 meses de edad. Se presentan a continuación (tabla 3) los resultados de eficacia de estos ensayos (frente a enfermedad neumocócica invasiva, neumonía y otitis media aguda).

Tabla 3: Resumen de la eficacia de Prevenar 7-valente[1]

Test	**N**	**EV[2]**	**IC al 95%**
NCKP: Enfermedad neumocócica invasiva (ENI) por serotipo vacunal[3]	30.258	97%	85; 100
NCKP: Neumonía clínica con radiografía de tórax anormal	23.746	35%	4; 56
NCKP: Otitis media aguda (OMA)[4]	23.746		
Episodios totales		7%	4; 10
OMA recurrente (3 episodios en 6 meses o 4 episodios en 1 año)		9%	3; 15
OMA recurrente (5 episodios en 6 meses o 6 episodios en 1 año)		23%	7; 36
Colocación de tubos de timpanostomía		20%	2; 35
FinOM: OMA	1.662		
Episodios totales		6%	-4; 16
Todas las OMA neumocócicas		34%	21; 45
OMA por serotipo vacunal		57%	44; 67

[1]Por protocolo
[2]Eficacia de la vacuna
[3]De octubre de 1995 al 20 de abril de 1999
[4]De octubre de 1995 al 30 de abril de 1998

Efectividad de Prevenar (7-valente)

La efectividad de Prevenar 7-valente (efecto directo e indirecto) ha sido evaluada frente a la enfermedad neumocócica en el lactante tanto en programas de vacunación con series primarias con tres dosis como con dos dosis, ambos casos con dosis de refuerzo (tabla 4). Después del amplio uso de Prevenar, la incidencia de ENI se ha reducido de manera uniforme y sustancial.

Basándonos en los sistemas de vigilancia, la efectividad específica de serotipo estimada en el Reino Unido tras 2 dosis en menores de 1 año fue del 66% (-29; 91%) y del 100% (25; 100%) para los serotipos 6B y 23F, respectivamente.

Tabla 4. Resumen de la efectividad de Prevenar 7-valente frente a la enfermedad neumocócica invasiva

País (año de introducción)	**Calendario recomendado**	**Reducción de la enfermedad, %**	**IC al 95%**
Reino Unido (Inglaterra y Gales)[1] (2006)	2, 4, + 13 meses	Serotipos vacunales: Dos dosis en menores de 1 año: 85%	49; 95%
Estados Unidos (2000)	2, 4, 6, + 12-15 meses		
Niños < 5[2] años		Serotipos vacunales: 98% Todos los serotipos: 77%	97; 99% 73; 79%
Personas ≥ 65[3] años		Serotipos vacunales: 76% Todos los serotipos: 38%	NA NA

Canadá (Quebec)[4] (2004)	2, 4, + 12 meses	Todos los serotipos: 73% Serotipos vacunales: Serie con 2 dosis en lactantes: 99% Calendario completo:100%	NA 92; 100% 82; 100%
[1]Niños < 2 años de edad. Efectividad de la vacuna calculada hasta junio de 2008 (método de Broome). [2]Datos de 2005. [3]Datos de 2004. [4] Niños < 5 años de edad. De enero de 2005 a diciembre de 2007. Aún no se dispone de la efectividad completa para el calendario sistemático de 2+1.			

Otitis media aguda
La efectividad de Prevenar en un esquema de 3+1 frente a otitis media aguda y neumonía ha sido también observada desde su introducción en un programa de vacunación nacional. En una evaluación retrospectiva de una gran base de datos de seguros en Estados Unidos, las visitas por OMA se redujeron en un 42,7% (intervalo de confianza al 95%: 42,4-43,1%), y las prescripciones por OMA en un 41,9%, en niños menores de 2 años de edad, en comparación con los datos basales anteriores a la autorización (2004 frente a 1997-99). En un análisis similar, las hospitalizaciones y las visitas ambulatorias por neumonía de cualquier causa se redujeron en un 52,4% y en un 41,1%, respectivamente. En cuanto a los acontecimientos identificados específicamente como neumonía neumocócica, las reducciones observadas en las hospitalizaciones y las visitas ambulatorias fueron del 57,6% y el 46,9%, respectivamente, en niños menores de 2 años de edad, en comparación con los datos basales anteriores a la autorización (2004 frente a 1997-99). Aunque no se puede deducir una relación directa causa-efecto a partir de ensayos observacionales de este tipo, estos hallazgos sugieren que Prevenar desempeña un papel importante en la reducción de la carga de la enfermedad mucosal (OMA y neumonía) en la población diana.

Estudio de la eficacia en adultos de 65 años o más

La eficacia frente a la ENI y la NAC neumocócica causadas por serotipos vacunales (SV) se evaluó en un ensayo a gran escala, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (*Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults*, CAPiTA) realizado en los Países Bajos. Un total de 84.496 sujetos, de 65 años o más, recibieron una vacunación única con Prevenar 13 o placebo en una aleatorización de 1:1.

En el ensayo CAPiTA participaron voluntarios de ≥ 65 años cuyas características demográficas y de salud pueden diferir de aquellos que buscan vacunarse.

Se identificó un primer episodio de neumonía confirmada por radiografía de tórax que precisó hospitalización en aproximadamente un 2% de dicha población (n = 1.814 sujetos), de los cuales 329 casos correspondieron a una NAC neumocócica confirmada y 182 casos a una NAC neumocócica por SV en la población por protocolo y en la población por intención de tratar modificada (ITm).

Se demostró la eficacia para la variable principal y las variables secundarias en la población por protocolo (tabla 5).

Tabla 5: Eficacia vacunal (EV) para la variable principal y las variables secundarias del ensayo CAPiTA (población por protocolo)					
Variable de eficacia	**Casos**			**EV (%) (IC del 95,2%)**	**p-valor**
	Total	**Grupo Prevenar 13**	**Grupo placebo**		
Variable principal					
Primer episodio de NAC neumocócica por SV confirmada	139	49	90	45,56 (21,82; 62,49)	0,0006
Variables secundarias					
Primer episodio de NAC neumocócica NB/NI[1] por SVconfirmada	93	33	60	45,00 (14,21; 65,31)	0,0067
Primer episodio de ENI por SV[2]	35	7	28	75,00 (41,06; 90,87)	0,0005
[1]NB/NI – no bacteriémica/no invasiva [2]ENI por SV – enfermedad neumocócica invasiva por serotipos vacunales					

La duración de la eficacia protectora frente a un primer episodio de NAC neumocócica por SV, NAC neumocócica NB/NI por SV y ENI por SV permaneció durante los 4 años del ensayo.

El estudio no se diseñó para demostrar la eficacia en subgrupos, y el número de sujetos de ≥ 85 años no fue suficiente para demostrar eficacia en este grupo de edad.

Se utilizó un análisis *a posteriori* para determinar los siguientes resultados de salud pública frente a NAC clínica (como se definen en el ensayo CAPiTA, y según los hallazgos clínicos independientemente del infiltrado radiológico o la confirmación etiológica): eficacia vacunal (EV), reducción de la tasa de incidencia (RTI) y número necesario a vacunar (NNV) (tabla 6).

La RTI, también conocida como incidencia de enfermedad prevenible por la vacuna, es el número de casos de enfermedad prevenible por la vacuna por 100.000 personas-años de observación.

En la tabla 6, el NNV es una medida que cuantifica el número de personas que necesitan vacunarse para prevenir un caso de NAC clínica.

Tabla 6: Eficacia vacunal (EV) frente a NAC clínica*							
	Episodios		**Eficacia vacunal[1] % (IC del 95%) (p-valor p unilateral)**	**Incidencia por 100.000 personas-años de observación (PAO)**		**Reducción de la tasa de incidencia[2] (IC del 95%)**	**Número necesario a vacunar[3]**
	Prevenar 13	**Placebo**		**Prevenar 13**	**Placebo**		
Análisis de todos los episodios	1375	1495	8,1 (−0,6; 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (−5,3; 149,6)	277
Análisis del primer episodio	1126	1214	7,3 (−0,4; 14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (−2,7; 108,7)	378

* Pacientes con al menos 2 de los siguientes: tos; esputo purulento, temperatura corporal > 38 °C o < 36,1 °C; neumonía (hallazgos auscultatorios); leucocitosis; valor de la proteína C-reactiva > 3 veces el límite superior de la normalidad; hipoxemia con una presión parcial de oxígeno < 60 mmHg al respirar aire ambiente.
[1] Para calcular la EV se utilizó un modelo de regresión de Poisson con efectos aleatorios.
[2] Por 100.000 personas-años de observación. La RTI se calcula como la incidencia en el grupo placebo menos la incidencia en el grupo de la vacuna, y fue matemáticamente equivalente a EV × la incidencia en el grupo placebo.
[3] Basado en una duración de la protección de 5 años. El NNV no es una tasa, sino que indica el número de casos prevenidos para un número determinado de personas vacunadas. El NNV también incluye la duración del ensayo o la duración de la protección y se calcula como 1 dividido por el producto de la RTI y la duración de la protección (o duración del ensayo) (= 1/(RTI × duración).

Estudios de inmunogenicidad en adultos de ≥ 18 años y personas de edad avanzada

En adultos, no se ha definido un umbral de concentración de anticuerpos de IgG específicos de serotipo de los polisacáridos neumocócicos asociado con protección. Para todos los ensayos clínicos pivotales, se utilizó un ensayo de opsonofagocitosis (OPA) específico de serotipo como una medida subrogada para evaluar la eficacia potencial frente a la enfermedad neumocócica invasiva y la neumonía. Se calcularon los títulos medios geométricos (TMGs) de OPA medidos un mes después de cada vacunación. Los títulos de OPA se expresaron como el inverso de la dilución de suero más alta que reduce, al menos, el 50% la supervivencia de los neumococos.

Los estudios pivotales de Prevenar 13 se diseñaron para mostrar que las respuestas de anticuerpos funcionales OPA para los 13 serotipos eran no-inferiores y, para algunos serotipos, superiores a los 12 serotipos en común con la vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos autorizada [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F] un mes después de la administración de la vacuna. La respuesta al serotipo 6A, que es específico de Prevenar 13, se evaluó por demostración de un incremento de 4 veces del título de OPA específico por encima de los niveles previos a la vacunación.

Se llevaron a cabo 5 ensayos clínicos en Europa y Estados Unidos para evaluar la inmunogenicidad de Prevenar 13 en diferentes grupos de edad entre los 18 y los 95 años. Actualmente, los ensayos clínicos con Prevenar 13 proporcionan datos de inmunogenicidad en adultos a partir de los 18 años de edad, incluyendo adultos a partir de los 65 años que habían sido vacunados previamente con una o más dosis de la vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos, 5 años antes de su inclusión en los estudios. En cada estudio se incluyeron adultos sanos e inmunocompetentes con enfermedades subyacentes estables que se sabe predisponen a los individuos a la infección neumocócica (por ejemplo, enfermedad cardiovascular crónica, enfermedad pulmonar crónica incluyendo asma, alteraciones renales, diabetes mellitus y enfermedad hepática crónica incluyendo hepatopatía alcohólica) y adultos con factores de riesgo como fumar o beber alcohol.

La inmunogenicidad y seguridad de Prevenar 13 se ha demostrado en adultos a partir de los 18 años, incluidos aquellos previamente vacunados con una vacuna antineumocócica de polisacáridos.

Adultos no vacunados previamente con la vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos
En un estudio comparativo directo, llevado a cabo en adultos de 60-64 años, los sujetos recibieron una dosis única de Prevenar 13 o de vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos. En el mismo estudio, otro grupo de adultos de 50-59 años y otro grupo de adultos de 18-49 años recibió una dosis única de Prevenar 13.

En la Tabla 7 se comparan los títulos medios geométricos (TMGs) de OPA, 1 mes después de la dosis, en adultos de 60-64 años que recibieron una dosis única de Prevenar 13 o de vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos y en adultos de 50-59 años que recibieron una dosis única de Prevenar 13.

Tabla 7: TMGs de OPA en adultos de 60-64 años que recibieron Prevenar 13 o vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23serotipos (PPSV23) y en adultos de 50-59 años con Prevenar 13[a,b,c]

	Prevenar 13	**Prevenar 13**	**PPSV23**	**Prevenar 13 50-59 años 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**				
Serotipos	TMG	TMG	TMG	Cociente de medias geométricas	(IC al 95%)	Cociente de medias geométricas	(IC al 95%)
1	200	146	104	1.4	(1,08; 1,73)	1,4	(1,10; 1,78)
3	91	93	85	1.0	(0,81; 1,19)	1,1	(0,90; 1,32)
4	2833	2062	1295	1.4	(1,07; 1,77)	1,6	(1,19; 2,13)
5	269	199	162	1.4	(1,01; 1,80)	1,2	(0,93; 1,62)
6A†	4328	2593	213	1.7	(1,30; 2,15)	12,1	(8,63; 17,08)
6B	3212	1984	788	1.6	(1,24; 2,12)	2,5	(1,82; 3,48)
7F	1520	1120	405	1.4	(1,03; 1,79)	2,8	(1,98; 3,87)
9V	1726	1164	407	1.5	(1,11; 1,98)	2,9	(2,00; 4,08)
14	957	612	692	1.6	(1,16; 2,12)	0,9	(0,64; 1,21)
18C	1939	1726	925	1.1	(0, 86; 1,47)	1,9	(1,39; 2,51)
19A	956	682	352	1.4	(1,16, 1,69)	1,9	(1,56; 2,41)
19F	599	517	539	1.2	(0,87; 1,54)	1,0	(0,72; 1,28)
23F	494	375	72	1.3	(0,94; 1,84)	5,2	(3,67; 7,33)

[a] La no-inferioridad se definió como el límite inferior del IC al 95% bilateral del cociente de las medias geométricas mayor de 0,5.
[b] Una respuesta superior estadísticamente significativa se definió como el límite inferior del IC al 95% bilateral del cociente de las medias geométricas mayor de 1.
[c] Para el serotipo 6A†, que es específico de Prevenar 13, una respuesta superior estadísticamente significativa se definió como el límite inferior del IC al 95% bilateral del cociente de las medias geométricas mayor de 2.

En los adultos de 60-64 años, los TMGs de OPA a Prevenar 13 fueron no inferiores a los inducidos con la vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos para los 12 serotipos comunes a ambas vacunas. Para 9 serotipos, los títulos de OPA fueron superiores de forma estadísticamente significativa en los que recibieron Prevenar 13.

En los adultos de 50-59 años, los TMGs de OPA a los 13 serotipos de Prevenar 13 fueron no inferiores a las respuestas a Prevenar 13 en adultos de 60-64 años. Para 9 serotipos, las respuestas inmunes estuvieron relacionadas con la edad, mostrando respuestas mayores, de forma estadísticamente significativa, los adultos del grupo de 50-59 años que los adultos de 60-64 años.

En todos los adultos a partir de los 50 años que recibieron una dosis única de Prevenar 13, los títulos de OPA al serotipo 6A fueron significativamente superiores que en adultos a partir de los 60 años que recibieron una dosis única de vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos.

Un año después de la vacunación con Prevenar 13 los títulos de OPA habían descendido en comparación con los obtenidos un mes después de la vacunación, sin embargo, los títulos de OPA para todos los serotipos se mantuvieron más altos que los niveles basales:

	TMGs de OPA - Niveles basales	TMGs de OPA- Niveles un año después de Prevenar 13
Adultos de 50-59 años no previamente vacunados con vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos	5 a 45	20 a 1234
Adultos de 60-64 años no previamente vacunados con vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos	5 a 37	19 a 733

En la tabla 8 se comparan los títulos medios geométricos (TMG) de OPA, un mes después de la dosis única de Prevenar 13 en los adultos de 18-49 años y en los adultos de 60-64 años.

Tabla 8: TMG de OPA en los adultos de 18-49 años y 60-64 años que recibieron Prevenar 13[a,b]

	18-49 años N = 836-866	**60-64 años N = 359-404**	**Adultos de 18-49 años en relación con los adultos de 60-64 años**	
Serotipo	TMG[b]	TMG[b]	Cociente de medias geométricas	(IC al 95% [c])
1	353	146	2,4	(2,03, 2,87)
3	91	93	1,0	(0,84, 1,13)
4	4747	2062	2,3	(1,92, 2,76)
5	386	199	1,9	(1,55, 2,42)
6A	5746	2593	2,2	(1,84, 2,67)
6B	9813	1984	4,9	(4,13, 5,93)
7F	3249	1120	2,9	(2,41, 3,49)
9V	3339	1164	2,9	(2,34, 3,52)
14	2983	612	4,9	(4,01, 5,93)
18C	3989	1726	2,3	(1,91, 2,79)
19A	1580	682	2,3	(2,02, 2,66)
19F	1533	517	3,0	(2,44, 3,60)
23F	1570	375	4,2	(3,31, 5,31)

[a] La no-inferioridad se definió como el límite inferior del IC al 95% bilateral del cociente de las medias geométricas mayor de 0,5.
[b] Una respuesta superior estadísticamente significativa se definió como el límite inferior del IC al 95% bilateral del cociente de las medias geométricas mayor de 1.
[c] Los intervalos de confianza (IC) del cociente son transformaciones inversas de un intervalo de confianza basado en la distribución t de Student de la diferencia media de los logaritmos de las mediciones.

En los adultos de 18-49 años, los TMG de OPA para los 13 serotipos de Prevenar 13 fueron no inferiores a las respuestas observadas en los adultos de 60-64 años de edad.

Un año después de la vacunación con Prevenar 13, los títulos de OPA habían descendido en comparación con los obtenidos un mes después de la vacunación; sin embargo, los títulos de OPA para todos los serotipos se mantuvieron más altos que los niveles basales.

	TMG de OPA - niveles basales	TMG de OPA- niveles un año después de Prevenar 13
Adultos de 18-49 años no vacunados previamente con vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos	5 a 186	23 a 2948

Adultos previamente vacunados con la vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos
Las respuestas inmunes a Prevenar 13 y a la vacuna antineumocócica de polisacáridos se compararon en un ensayo directo en adultos a partir de los 70 años de edad, que habían recibido previamente una dosis única de vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos, al menos, 5 años antes de la vacunación del estudio.

En la Tabla 9 se comparan los TMGs de anticuerpos funcionales (OPA) obtenidos 1 mes después de la dosis en adultos a partir de 70 años de edad, previamente vacunados con la vacuna antineumocócica de polisacáridos que recibieron una dosis única de Prevenar 13 o de vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos.

Tabla 9 - TMGs de OPA en adultos a partir de 70 años vacunados con la vacuna antineumocócica de polisacáridos que recibieron Prevenar 13 o vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos (PPSV23)[a,b,c]

	Prevenar 13 N=400-426	**PPSV23 N=395-445**	**TMGs de OPA con Prevenar 13 en relación con PPSV23**	
Serotipos	TMG de OPA	TMG de OPA	Cociente de medias geométricas	(IC al 95%)
1	81	55	1,5	(1,17; 1,88)
3	55	49	1,1	(0,91; 1,35)
4	545	203	2,7	(1,93; 3,74)
5	72	36	2,0	(1,55; 2,63)
6A†	903	94	9,6	(7,00; 13,26)
6B	1261	417	3,0	(2,21; 4,13)
7F	245	160	1,5	(1,07; 2,18)
9V	181	90	2,0	(1,36; 2,97)
14	280	285	1,0	(0,73; 1,33)
18C	907	481	1,9	(1,42; 2,50)
19A	354	200	1,8	(1,43; 2,20)
19F	333	214	1,6	(1,17; 2,06)
23F	158	43	3,7	(2,69; 5,09)

[a] La no-inferioridad se definió como el límite inferior del IC al 95% bilateral del cociente de las medias geométricas mayor de 0,5.
[b] Una respuesta superior estadísticamente significativa se definió como el límite inferior del IC al 95% bilateral del cociente de las medias geométricas mayor de 1.
[c] Para el serotipo 6A†, que es específico de Prevenar 13, una respuesta superior estadísticamente significativa se definió como el límite inferior del IC al 95% bilateral del cociente de las medias geométricas mayor de 2.

En los adultos vacunados con la vacuna antineumocócica de polisacáridos, al menos, 5 años antes de su inclusión en el estudio clínico, los TMGs de OPA a Prevenar 13 fueron no inferiores a las respuestas a la vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos para los 12 serotipos comunes. Además, en este estudio se demostraron TMGs de OPA superiores, de forma estadísticamente significativa, para 10 de los 12 serotipos comunes. Las respuestas inmunes al serotipo 6A fueron superiores, de forma estadísticamente significativa, tras la vacunación con Prevenar 13 que tras la vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos.

Un año después de la vacunación con Prevenar 13 en adultos a partir de los 70 años de edad, que habían sido vacunados previamente con la vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos, al menos, 5 años antes de su inclusión en el estudio, los títulos de OPA habían descendido en comparación con los obtenidos un mes después de la vacunación, sin embargo, los títulos de OPA para todos los serotipos se mantuvieron más altos que los niveles basales:

	TMGs de OPA - Niveles basales	TMGs de OPA- Niveles un año después de Prevenar 13
Adultos ≥ 70 años vacunados con la vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos, al menos, 5 años antes	9 a 122	18 a 381

Respuestas inmunes en poblaciones especiales

Las personas con las enfermedades que se describen a continuación presentan un mayor riesgo de sufrir enfermedad neumocócica. No se conoce la relevancia clínica de las concentraciones de anticuerpos inducidos por Prevenar 13 en estas poblaciones especiales.

Anemia falciforme
Se llevó a cabo un estudio abierto, con un solo grupo, en Francia, Italia, el Reino Unido, los Estados Unidos de América, el Líbano, Egipto y Arabia Saudita, con dos dosis de Prevenar 13, administrado con seis meses de intervalo, en 158 niños y adolescentes de ≥ 6 a < 18 años con anemia falciforme, que habían sido previamente vacunados con una o más dosis de la vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos, al menos seis meses antes del reclutamiento en el estudio. Después de la primera vacunación, Prevenar 13 indujo unas concentraciones de anticuerpos, determinadas mediante las concentraciones medias geométricas de IgG y los TMGs de OPA que fueron superiores de forma estadísticamente significativa, en comparación con los valores obtenidos antes de la vacunación. Después de la segunda dosis, las respuestas inmunes fueron comparables a las obtenidas con la primera dosis. Un año después de la segunda dosis, las concentraciones de anticuerpos determinadas mediante las concentraciones medias geométricas de IgG y TMGs de OPA fueron más elevadas que las concentraciones anteriores a la primera dosis de Prevenar 13, salvo en el caso de las concentraciones medias geométricas de IgG de los serotipos 3 y 5, cuyo número fue similar.

Otros datos de inmunogenicidad de Prevenar (7-valente): niños con anemia falciforme
Se ha investigado la inmunogenicidad de Prevenar, en un estudio abierto y multicéntrico, en 49 lactantes con anemia falciforme. Se vacunó a los niños con Prevenar (tres dosis, con un mes de separación, a partir de los 2 meses de edad); 46 de estos niños recibieron también una vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos, entre los 15 y los 18 meses de edad. Después de la inmunización primaria, el 95,6 % de los sujetos tenían concentraciones de anticuerpos de al menos 0,35 µg/ml para todos los 7 serotipos encontrados en Prevenar. Después de la vacunación con la vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos, se observó un aumento significativo en las concentraciones de anticuerpos frente a los 7 serotipos, lo que sugiere que la memoria inmunológica estaba bien establecida.

Infección por el VIH

Niños y adultos no vacunados previamente con una vacuna antineumocócica
Los niños y adultos con infección por el VIH, con un nivel de linfocitos CD4 ≥ 200 células/µl (media: 717,0 células/µl), carga viral < 50.000 copias/ml (media: 2090,0 copias/ml), sin enfermedad activa relacionada con el SIDA y no vacunados previamente con una vacuna antineumocócica, recibieron tres dosis de Prevenar 13. Siguiendo las recomendaciones generales, se les administró a continuación una dosis única de la vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos. Las vacunas se administraron a intervalos de 1 mes. Se evaluaron las respuestas inmunes de 259-270 sujetos evaluables aproximadamente 1 mes después de la administración de cada dosis de la vacuna. Después de la primera dosis, las concentraciones de anticuerpos, determinadas mediante las concentraciones medias geométricas de IgG y los títulos medios geométricos de OPA inducidas por Prevenar 13 fueron superiores de forma estadísticamente significativa en comparación con los valores previos a la

vacunación. Después de la segunda y la tercera dosis de Prevenar 13, las respuestas inmunes fueron similares o superiores a las obtenidas después de la primera dosis.

Adultos vacunados previamente con la vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos
Los adultos con infección por el VIH, con edad ≥ 18 años, con linfocitos CD4 ≥ 200 células/µl (media: 609,1 células/µl) y carga viral < 50.000 copias/ml (media: 330,6 copias/ml), que no presentaban enfermedad activa relacionada con el SIDA y que habían sido vacunados previamente con la vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos, administrada al menos seis meses antes de su reclutamiento en el estudio, recibieron tres dosis de Prevenar 13, en el reclutamiento del estudio, a los 6 y a los 12 meses después de la primera dosis de Prevenar 13. Se evaluaron las respuestas inmunes de 231-255 sujetos evaluables aproximadamente 1 mes después de la administración de cada dosis de Prevenar 13. Después de la primera dosis, Prevenar 13 produjo unas concentraciones de anticuerpos, determinadas mediante las concentraciones medias geométricas de IgG y los títulos medios geométricos de OPA, que fueron más altas, con significación estadística, en comparación con los valores obtenidos antes de la vacunación. Después de la segunda y la tercera dosis de Prevenar 13, las respuestas inmunes fueron comparables o más altas que las obtenidas después de la primera dosis. En el estudio, 162 sujetos habían recibido previamente una dosis de la vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos, 143 sujetos habían recibido 2 dosis y 26 sujetos más de 2 dosis de la vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos. Los sujetos que recibieron dos o más dosis previas de vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos, mostraron una respuesta inmune similar, en comparación con los sujetos que recibieron previamente una única dosis.

Trasplante de células madre hematopoyéticas
Los niños y adultos sometidos a un alotrasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) a una edad ≥ 2 años, con remisión hematológica completa de la enfermedad subyacente o con una remisión parcial muy buena en el caso del linfoma y el mieloma, recibieron tres dosis de Prevenar 13 con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. La primera dosis se administró entre 3 y 6 meses después del TCMH. Se administró una cuarta dosis (refuerzo) de Prevenar 13 6 meses después de la tercera dosis. Siguiendo las recomendaciones generales, se administró una dosis única de la vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos, 1 mes después de la cuarta dosis de Prevenar 13. Se evaluaron las respuestas inmunes de 168-211 sujetos evaluables, determinadas mediante las concentraciones medias geométricas de IgG, aproximadamente 1 mes después de la vacunación. Prevenar 13 indujo un aumento de las concentraciones de anticuerpos después de cada dosis. Las respuestas inmunes después de la cuarta dosis de Prevenar 13 aumentaron significativamente para todos los serotipos en comparación con los valores obtenidos después de la tercera dosis. Los títulos de anticuerpos funcionales (títulos de OPA) no se determinaron en este estudio.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelaron riesgos especiales para los seres humanos según los ensayos convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis única y a dosis repetidas, tolerancia local y toxicidad sobre la reproducción y el desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro sódico
Ácido succínico
Polisorbato 80
Agua para preparaciones inyectables

Para el adyuvante, ver sección 2.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2ºC y 8ºC). No congelar.

Prevenar 13 es estable a temperaturas de hasta 25ºC durante cuatro días. Pasado este tiempo, Prevenar 13 debe ser utilizado o eliminado. Esta información pretende servir de guía a los profesionales sanitarios en caso de rotura de la cadena de frío.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

0,5 ml de suspensión inyectable en una jeringa precargada (de vidrio de tipo I) con un tope del émbolo (goma de clorobutilo sin látex) y capuchón protector de la punta (goma de bromobutilo de isopreno sin látex).

Presentaciones de 1, 10 y 50, con o sin aguja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Durante la conservación, puede observarse un sedimento blanco y un sobrenadante transparente. Esto no constituye un signo de deterioro.

La vacuna debe agitarse hasta obtener una suspensión blanca homogénea antes de expeler el aire de la jeringa, y debe inspeccionarse visualmente en busca de partículas y/o variación del aspecto físico antes de la administración. No utilizar si el contenido tiene otro aspecto.

Ninguna especial para su eliminación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

EU/1/09/590/005
EU/1/09/590/006

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 9 diciembre 2009
Fecha de la última renovación: 18 septiembre 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04/2025.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

PRESENTACIONES Y PRECIO: Prevenar 13 suspensión. Inyectable x 1 Jeringa Precargada: PVP 73,40€, PVP (IVA) 76,34€. y Prevenar 13 suspensión inyectable. x 10 Jeringas Precargadas. Envase Clínico: PVP 514,62€, PVP (IVA) 535,20€.

CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN: Medicamento sujeto a prescripción médica.

CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA: Medicamento incluido en la prestación farmacéutica del SNS, con cargo a fondos públicos, de acuerdo con las recomendaciones oficiales. Su dispensación en el ámbito del SNS, se realizará exclusivamente por los servicios farmacéuticos o Centros Sanitarios del SNS.

Para información adicional, por favor, contacte con el Centro de Información Médico-Farmacéutica llamando al + 34 914909900 o consulte nuestra página web www.pfizer.es.