

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Prevenar[®] 13V

Vacuna conjugada neumocócica 13-valente
Suspensión

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Prevenar[®] 13V

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Vacuna conjugada neumocócica 13-valente (conjugado proteína diftérica CRM₁₉₇).

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Suspensión

1 dosis contiene polisacáridos capsulares de <i>Streptococcus pneumoniae</i> serotipos:	
1*, 3*, 4*, 5*, 6A*, 7F*, 9V*, 14*, 18C*, 19A*, 19F*, 23F*	2.2 µg de cada uno
6B*	4.4 µg
Proteína de difteria CRM ₁₉₇	32 µg
Vehículo cbp.	0.5 mL

*Conjugado a la proteína portadora CRM₁₉₇ y adsorbido en fosfato de aluminio (0.125 mg de aluminio).

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

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

Para niños y adolescentes de 5 a 17 años, la vacuna neumocócica 13-valente conjugada está indicada para la prevención de enfermedad neumocócica (incluyendo neumonía, enfermedad invasora y otitis media) causadas por *Streptococcus pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F, indicada especialmente en adolescentes con riesgo.

La vacuna neumocócica 13-valente conjugada está indicada para la prevención de enfermedad neumocócica (incluyendo neumonía y enfermedad invasora) causada por *Streptococcus pneumoniae* serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F en adultos de 18 a 49 años con uno o más factores de riesgo.

Para adultos de 50 años de edad y mayores, la vacuna neumocócica 13-valente conjugada está indicada para la prevención de enfermedad neumocócica (incluyendo neumonía y enfermedad invasora) causada por *Streptococcus pneumoniae* serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

PREVENAR[®] 13V contiene los 7 polisacáridos capsulares neumocócicos existentes en la vacuna conjugada neumocócica heptavalente (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) más 6 polisacáridos adicionales (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A) todos conjugados a la proteína transportadora CRM₁₉₇. Los linfocitos B producen anticuerpos en respuesta a la estimulación antigénica por medio de mecanismos dependientes e independientes de los linfocitos T (T-dependientes y T-independientes). La respuesta inmunológica a la mayoría de los antígenos es T-dependiente e incluye la colaboración de linfocitos CD4+ T y linfocitos B, reconociendo el antígeno en forma ligada. Los linfocitos CD4 + T (células T-- colaboradoras) envían señales a los linfocitos B directamente a través de interacciones de proteínas de la superficie celular, e indirectamente a través de la liberación de citocinas. Estas señales resultan en proliferación y diferenciación de los linfocitos B y la producción de anticuerpos de alta afinidad. La señalización de linfocitos CD4+ T es un requisito para la generación de linfocitos B de larga vida llamados células plasmáticas, las cuales continuamente producen anticuerpos de diversos isotipos (con un componente IgG) y linfocitos B de memoria que se movilizan rápidamente y secretan anticuerpos al volver a estar expuestas al mismo antígeno.

Los polisacáridos capsulares bacterianos (PS), aunque diferentes en estructura química, comparten la misma propiedad inmunológica de ser antígenos en gran medida T-independientes. En ausencia de la ayuda de linfocitos T, los linfocitos B estimulados por PS producen principalmente anticuerpos IgM; generalmente no hay maduración de la afinidad de anticuerpos y no se generan linfocitos B de memoria. Como vacunas, los PS se relacionan con la ausencia o pobre inmunogenicidad en lactantes menores de 24 meses de edad y con una falta de inducción de memoria inmunológica a cualquier edad. La conjugación del PS con una proteína transportadora permite superar a la naturaleza independiente de linfocitos T de los antígenos PS. Los linfocitos T específicos para proteínas transportadoras proporcionan las señales necesarias para la maduración de la respuesta de los linfocitos B y la generación de memoria de los linfocitos B. La conversión de PS de *Streptococcus pneumoniae* a un antígeno T-dependiente por medio de la unión covalente a la proteína transportadora inmunogénica CRM₁₉₇ refuerza la respuesta de anticuerpos e induce la memoria inmunológica. Se ha demostrado que lo anterior provoca respuestas a los refuerzos al volver a exponer a los lactantes y niños pequeños a los polisacáridos neumocócicos.

Datos de ensayos clínicos sobre eficacia

Carga de la enfermedad en lactantes y niños

Mundialmente, *S. pneumoniae* es una causa importante de morbilidad y mortalidad en personas de todas las edades. Este microorganismo causa infecciones invasivas, como bacteriemia y meningitis, así como neumonía e infecciones de vías respiratorias altas, incluyendo otitis media y sinusitis. En niños mayores de 1 mes, *S. pneumoniae* es la causa más común de enfermedad invasiva. Se han identificado más de 90 diferentes serotipos de *S. pneumoniae*, variando tanto en la composición de sus polisacáridos capsulares serorreactivos y su capacidad de causar

enfermedad; 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, pero han permanecido muy estables con el paso del tiempo. En Estados Unidos, los serotipos que causaban la mayoría de las enfermedades en la década de 1990 fueron la base para el desarrollo de la vacuna neumocócica heptavalente conjugada, que incluyó los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F.

Antes de la introducción de la vacuna neumocócica heptavalente conjugada, la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) entre niños menores de 2 años era aproximadamente 180 a 200 casos/100,000/año, con una tasa global de mortalidad de 1.4%. La incidencia de meningitis neumocócica en este grupo de edad se estimó en aproximadamente 7-10 casos/100,000/año, con una tasa de mortalidad relacionada del 8%-25%. De los sobrevivientes, una proporción significativa tuvo secuelas serias, incluyendo retraso psicomotor, trastornos convulsivos y sordera. Por último, la neumonía que suele comportarse como una enfermedad invasiva, puede complicarse con bacteremia o por la invasión de neumococo a un espacio normalmente estéril causando empiema; estas dos manifestaciones invasivas de neumonía son más severas y conllevan tasas de morbilidad y mortalidad considerablemente más altas que la neumonía no invasiva (no bacterémica), inclusive en niños. Antes de que se concediera la licencia a la vacuna neumocócica heptavalente conjugada, la incidencia estimada de neumonía en niños <2 años era 24/100,000. Los niños en guarderías tienen más riesgo de ENI, al igual que las personas con asma, diabetes mellitus, inmunocomprometidas con neutropenia, asplenia, enfermedad de células falciformes, trastornos del complemento e inmunidad humoral, infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o enfermedad crónica de base.

En 2000, se concedió la licencia a la vacuna neumocócica heptavalente conjugada en Estados Unidos, después de un estudio clínico aleatorizado, doble ciego en una población multiétnica en el Northern California Kaiser Permanente (NCKP), llevado a cabo de octubre de 1995 al 20 de agosto de 1998, en el que se realizó distribución al azar a 37,816 lactantes para recibir ya sea la vacuna neumocócica heptavalente conjugada o una vacuna control (una vacuna meningocócica conjugada del grupo C en investigación [MnCC]) a los 2, 4, 6 y 12 a 15 meses de edad. En este estudio (6096A1), la eficacia de la vacuna neumocócica heptavalente conjugada contra enfermedad invasiva debida a *S. pneumoniae* en casos acumulados durante este periodo fue 100% tanto en los análisis por protocolo como por intención de tratar (IC del 95%, 75.4%-100% y 81.7%-100%, respectivamente). Los datos acumulados en un periodo de seguimiento de extensión hasta el 20 de abril de 1999, resultaron en eficacia estimada similar del 97.3% en el análisis por protocolo y del 94.4% en el análisis por intención de tratar. Desde la introducción de la vacuna, la enfermedad neumocócica invasiva causada por serotipos de la vacuna disminuyó en 98% en niños menores de 5 años de edad hasta 2005, evidenciando la alta efectividad de la vacuna neumocócica heptavalente conjugada con el uso rutinario. Mientras que el efecto del uso rutinario de la vacuna neumocócica heptavalente conjugada en lactantes y niños pequeños ha sido importante, con una eliminación casi total de los serotipos que contiene esta vacuna, se ha observado un aumento proporcional de otros serotipos causantes de enfermedad neumocócica invasiva (como porcentaje creciente de enfermedad residual). En específico, aun cuando el serotipo 19A era el noveno serotipo causante de enfermedad neumocócica invasiva aislado con más frecuencia en Estados Unidos antes de la introducción de la vacuna neumocócica heptavalente conjugada, de acuerdo con el CDC (Center of Disease Control, por sus siglas en inglés) así como con vigilancia independiente, a partir de 2005, el serotipo 19A se había convertido en el serotipo neumocócico predominante causante de ENI en niños de Estados Unidos, representando aproximadamente 30%-45% de la ENI residual en el 2005 en niños < 5 años de edad. Como complicación adicional al problema del predominio del nuevo serotipo 19, es que cada vez es más probable que éste no sea sensible a los antimicrobianos de primera línea

usados comúnmente. Por otro lado, aproximadamente el 66% de los casos serotificados de enfermedad neumocócica invasiva en niños < 5 años en 2006-2007 en la vigilancia bacteriana activa del CDC se debieron a los serotipos 1, 19A, 7F, 3, 6A y 5 incluidos en PREVENAR® 13V. En varias encuestas realizadas recientemente en Estados Unidos por otros investigadores, más del 45% y hasta el 60% de los casos de ENI residual en pacientes pediátricos fueron causados por estos 6 serotipos adicionales.

A partir de la introducción de la vacuna neumocócica heptavalente conjugada, en Estados Unidos las observaciones epidemiológicas han demostrado que la enfermedad invasiva disminuyó no sólo entre los niños vacunados, especialmente aquella causada por los serotipos incluidos en la vacuna, sino que también disminuyó entre las personas mayores de 5 años de edad (una población para quien la vacuna conjugada no se recomienda de rutina) y entre lactantes demasiado pequeños para ser candidatos a inmunización. Generalmente se considera que la reducción de la enfermedad entre personas no vacunadas es el resultado de la “inmunidad de grupo” o “efecto indirecto”, un fenómeno que ocurre al interrumpir la transmisión de la enfermedad a otras poblaciones vulnerables y que resulta en una reducción de la enfermedad en general; en este caso, la inmunidad de grupo se observa en las poblaciones no vacunadas gracias a que la vacuna neumocócica heptavalente conjugada es capaz de interrumpir la transmisión de neumococos desde los niños vacunados a sus contactos no vacunados. Se espera que cuando PREVENAR® 13V se use rutinariamente la población tenga respuestas similares.

Se desconoce la contribución exacta de *S. pneumoniae* a la neumonía infantil, ya que generalmente no es posible identificar los microorganismos causantes. En estudios de niños < 5 años de edad con neumonía adquirida en la comunidad (NAC), en los que se intentó diagnosticar usando métodos serológicos, pruebas de antígeno o datos de cultivos, el 30% de los casos fueron clasificados como neumonía bacteriana, y el 70% de éstos (21% del total de NAC) se debieron a *S. pneumoniae*, convirtiéndose en la causa bacteriana más común de neumonía en este grupo de edad. Sin embargo, las observaciones desde la introducción de la vacuna neumocócica heptavalente conjugada sugieren que *S. pneumoniae*, y en particular los serotipos neumocócicos incluidos en la vacuna son responsables de una carga considerable de NAC en niños, y que la vacuna neumocócica heptavalente conjugada es efectiva para prevenir la NAC en niños. En particular, en las revisiones de la utilización de las bases de datos de hospitales de Estados Unidos se encontró una reducción del 39%-52.4% en hospitalizaciones codificadas como neumonía de cualquier causa, y una reducción de 57.6%-65% en hospitalizaciones codificadas como neumonía neumocócica en niños menores de 2 años de edad. Aunque la neumonía no complicada generalmente se considera enfermedad no invasiva, la neumonía neumocócica puede complicarse tanto por bacteremia como por manifestaciones localmente invasivas, incluyendo empiema y necrosis pulmonar. Las observaciones en Estados Unidos desde la introducción de la vacuna neumocócica heptavalente conjugada sugieren que puede estar aumentando la neumonía invasiva complicada, y que éstas manifestaciones más severas de neumonía tienen más probabilidad de asociarse con serotipos incluidos en PREVENAR® 13V (1, 3, 19A, y 7F); el serotipo 3 en concreto se ha relacionado en particular con neumonía necrosante.

Streptococcus pneumoniae es también una causa importante de enfermedad no invasiva en niños, particularmente de otitis media aguda (OMA). La OMA es una enfermedad infantil común; más del 60% de los niños tienen un episodio antes de 1 año de edad, y más del 90% de los niños tienen un episodio antes de los 5 años de edad. Antes de que la vacuna neumocócica heptavalente conjugada se introdujera en Estados Unidos en el año 2000, aproximadamente 24.5 millones de consultas ambulatorias y 490,000 procedimientos de miringotomía con colocación de tubos de ventilación se atribuyeron a otitis media anualmente. La edad de incidencia máxima de OMA es 6 a 18 meses.. En niños mayores la otitis media es menos común pero se presenta. En un reporte de

vigilancia de 1990 realizado por el CDC, la otitis media fué el diagnóstico principal de enfermedad más común en niños entre 2 y 10 años de edad. Las complicaciones de OMA incluyen derrame persistente en oído medio, otitis media crónica, pérdida temporal de la audición o retraso del lenguaje y, si no se trata, puede llevar a enfermedades más serias como mastoiditis y meningitis. *S. pneumoniae* es una causa importante de OMA. Es el patógeno microbiano aislado con más frecuencia del líquido del oído medio, identificado en 20%-40% de los cultivos de líquido del oído medio en OMA. La otitis media neumocócica se relaciona con tasas más altas de fiebre y tiene menos probabilidad de resolverse espontáneamente que OMA debido a *H. influenzae* no tipificable o *M. catarrhalis*.

La eficacia de la vacuna neumocócica heptavalente conjugada contra la otitis media se evaluó en 2 estudios clínicos: un estudio en lactantes finlandeses en el Instituto Nacional de Salud Pública y el estudio fundamental de eficacia en lactantes de Estados Unidos en Northern California Kaiser Permanente (NCKP). El estudio finlandés de Otitis Media (FinOM) fue un estudio aleatorizado, doble ciego en el que 1,662 lactantes fueron distribuidos al azar equitativamente para recibir la vacuna neumocócica heptavalente conjugada o una vacuna control (vacuna contra la hepatitis B [Hep B]) a los 2, 4, 6 y 12 a 15 meses de edad. En este estudio, se solicitó a los padres de los participantes que llevaran a sus hijos a las clínicas del estudio si el niño tenía infecciones respiratorias o síntomas respiratorios que sugirieran OMA. Si se diagnosticaba OMA, se realizaba timpanocentesis, y se cultivaba líquido del oído medio. Si se aislaba *S. pneumoniae*, se realizaban pruebas de serotipificación. El objetivo final primario fue la eficacia contra los episodios de OMA causados por los serotipos de la vacuna en la población por protocolo. En el estudio de NCKP, se evaluó la eficacia de la vacuna neumocócica heptavalente conjugada contra la otitis media desde el inicio de estudio en octubre de 1995 hasta abril de 1998. El análisis de otitis media incluyó 34,146 lactantes distribuidos al azar para recibir ya sea la vacuna neumocócica heptavalente conjugada (N=17,070) o la vacuna control (N=17,076) a los 2, 4, 6 y 12 a 15 meses de edad. En este estudio, no se realizó timpanocentesis de rutina y los médicos del estudio no usaron una definición estándar de otitis media. El objetivo final primario de otitis media fue la eficacia contra todos los episodios de otitis media en la población por protocolo.

La eficacia de la vacuna contra los episodios de OMA debidos a los serotipos de la vacuna que se evaluaron en el estudio finlandés fue 57% (IC del 95%, 44-67%) en la población por protocolo y 54% (IC del 95%, 41-64%) en la población por intención de tratamiento. La eficacia de la vacuna contra los episodios de OMA causada por los serotipos relacionados con la vacuna (6A, 9N, 18B, 19A, 23A), también se evaluaron en el estudio finlandés, fue 51% (IC del 95%, 27-67) en la población por protocolo y 44% (IC del 95%, 20-62) en la población por intención de tratamiento. Hubo 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 heptavalente conjugada al parecer tuvieron un mayor riesgo de otitis media causada por serotipos neumocócicos no contenidos en la vacuna, en comparación con los niños que recibieron la vacuna control. Sin embargo, la vacunación con la vacuna neumocócica heptavalente conjugada en general redujo los episodios de otitis media. En el estudio de NCKP, en el que el objetivo final fue todos los episodios de otitis media, independientemente de la etiología, la eficacia de la vacuna fue 7% (IC del 95%, 4-10%) y 6% (IC del 95%, 4-9%), respectivamente, en los análisis por protocolo y por intención de tratar. En los 2 estudios también se evaluaron otros objetivos finales de otitis media: OMA recurrente, definida como 3 episodios en 6 meses o 4 episodios en 12 meses, disminuyó en 9% en la población por protocolo y la población por intención de tratar (IC del 95%, 3-15% por protocolo e IC del 95%, 4 -14% en intención de tratar) en el estudio de NCKP; se observó una tendencia similar en el estudio finlandés. El estudio de NCKP también demostró una reducción del 20% (IC del 95%, 2, 35) en colocación de tubos de timpanostomía en la población por protocolo y una reducción del 21% (IC del 95%, 4, 34) en la

población por intención de tratamiento. Los datos del estudio de NCKP acumulados durante un periodo de seguimiento extenso hasta el 20 de abril de 1999, en el que se incluyó un total de 37,866 niños (18,925 en el grupo de la vacuna neumocócica heptavalente conjugada y 18,941 en el grupo control con MnCC) produjo estimados similares de eficacia para otitis media para todos los objetivos finales.

Al igual que la experiencia con ENI, se han observado reducciones en OMA en Estados Unidos desde la introducción de la vacuna neumocócica heptavalente conjugada como una vacuna de rutina para lactantes. Ya que no se realiza timpanocentesis diagnóstica rutinariamente en Estados Unidos, hay menos información disponible sobre los cambios en la distribución de los serotipos neumocócicos causantes. Sin embargo, los resultados de diversos estudios recientes indican que serotipos no incluidos en la vacuna neumocócica heptavalente conjugada también están surgiendo como causas importantes de OMA o sus complicaciones en niños (incluida la mastoiditis), que ahora representan el 12% de todas las ENI en el Estudio Multicéntrico de Vigilancia de Neumocóco en Pediatría de Estados Unidos, todas éstas causadas en 2006-2007 por el serotipo 19A, y que es probable que estos serotipos no incluidos en la vacuna neumocócica conjugada heptavalentes sean resistentes a los antimicrobianos usados comúnmente. En otra serie de aislamientos neumocócicos de muestras de timpanocentesis obtenidos de 5 centros de Estados Unidos, se identificó el serotipo 3 con más frecuencia, y en un porcentaje menor representado por los serotipos 1 y 7.

Carga de la enfermedad en adultos

Streptococcus pneumoniae es una amenaza significativa para la salud mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que 1.6 millones de personas mueren cada año de enfermedad neumocócica, de los cuales 600,000 a 800,000 son adultos. La enfermedad neumocócica puede clasificarse por el grado de invasión bacteriana, la cual es predictiva de complicaciones y mortalidad. La Enfermedad Neumocócica Invasiva (ENI) se define por medio del aislamiento de neumococo de un sitio normalmente estéril como sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural o líquido peritoneal. En adultos, los principales cuadros clínicos de ENI son meningitis, bacteremia o neumonía bacteriémica. La neumonía no- bacteriémica es la manifestación clínica más grave de la enfermedad neumocócica no invasiva.

Los adultos mayores de 50 años de edad, especialmente aquellos mayores de 65 años de edad, están en riesgo más alto de desarrollar infecciones neumocócicas y tienen mayor probabilidad de desarrollar ENI con la mortalidad, morbilidad y complicaciones asociadas. Los factores de riesgo adicionales de enfermedad neumocócica grave incluyen condiciones del estilo de vida y padecimientos médicos subyacentes los cuales también pueden involucrar a adultos jóvenes, p.ej. de 18 años y mayores. Las condiciones de la forma de vida pueden aumentar el riesgo individual de enfermedad neumocócica, en particular la residencia en casas de retiro u otros centros de atención a largo plazo. Las condiciones de riesgo médico significativo incluyen: inmunodeficiencia congénita o adquirida; enfermedad de células falciformes, asplenia; infección por virus de inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH/SIDA); enfermedades hematológicas malignas; enfermedades crónicas cardíacas, pulmonares (incluyendo asma), renales o hepáticas; cáncer; fístula de líquido cefalorraquídeo (LCR); diabetes; alcoholismo crónico o tabaquismo; trasplante de órganos o células hematopoyéticas e implantes cocleares. Entre los pacientes hospitalizados en Estados Unidos, la tasa de mortalidad general por ENI sigue siendo alta (12%-16%) y es mucho más alta en muchos subgrupos, incluyendo aquellos con más edad, comorbilidades, complicaciones de ENI y admisión en unidades de terapia intensiva. A pesar de los avances en la ciencia médica durante las últimas décadas, han habido poco cambios en las tasas de mortalidad desde la introducción de la penicilina.

La incidencia de ENI reportada en todo el mundo varía de 45 a 90 por 100,000. Antes de la introducción de la vacuna neumocócica heptavalente conjugada a los Programas Nacionales de Inmunización (NIP), la incidencia de ENI en los adultos canadienses de 65 años de edad y mayores variaba de 16 a 31 por 100,000, mientras que en los residentes de Estados Unidos de la misma edad, la incidencia de ENI variaba de 60 a 65 por 100,000 (con tasas de 190/100,000 documentadas entre la nación de los Navajos). La incidencia de ENI en europeos de más edad en el mismo grupo de edad varió de 41 en Suecia a 66 en Dinamarca por 100,000, con una tasa documentada particularmente alta en los grupos de mayores de 65 años, por ejemplo, en los Países Bajos o el Reino Unido. En Estados Unidos, después de iniciar la vacunación infantil, se observó una disminución en la enfermedad en adultos, presuntamente debida a la reducción de colonización neumocócica en lactantes y diseminación a adultos sensibles (inmunidad de grupo). Sin embargo, la incidencia de ENI en adultos, especialmente los ancianos, continúa variando de 23 por 100,000 a 29.4 por 100,000. Aunque se estima que la incidencia entre adultos menores de 65 años es más baja que entre los adultos mayores de 65, también entre los adultos más jóvenes la ENI representa un problema mayor de salud pública.

La neumonía es una de las enfermedades infecciosas más comunes y es la presentación clínica más común de la enfermedad neumocócica en adultos. El *S. pneumoniae* es la causa más frecuente de Neumonía adquirida en la comunidad (NAC), y se estima que es responsable de aproximadamente el 30% de todos los casos de NAC que requieren hospitalización en adultos en países desarrollados. La incidencia de neumonía no bacteriémica causada por *S. pneumoniae* es difícil de determinar, debido a que el patógeno causante no se identifica en la mayoría de los casos. En adultos durante 2006, en Estados Unidos se reportaron más de 4 millones de casos de neumonía debida a todas las causas. En Europa, las tasas de NAC varían por país, por grupo de edad y del entorno estudiado. Se han observado tasas más altas de NAC en países en desarrollo, en grupos genéticos específicos, en poblaciones con un nivel socioeconómico más bajo y en grupos con menor acceso a la atención médica. La mortalidad de NAC por todas las causas varía de 5% a 15% y la NAC contribuye a una proporción significativa de hospitalizaciones en unidades de terapia intensiva (UTI). Los pacientes con neumonía causada por *S. pneumoniae* tienden a tener una enfermedad más grave incluyendo mayor probabilidad de bacteremia, hospitalización más prolongada, mayor necesidad de atención intensiva y mortalidad más alta.

En cuanto a la ENI, el riesgo de adquirir neumonía neumocócica aumenta a partir de la edad de 50 años y es mayor en individuos ≥ 65 años de edad. El riesgo también aumenta con condiciones médicas crónicas subyacentes específicamente en, asplenia anatómica o funcional, diabetes mellitus, asma, así como enfermedades cardiovasculares, pulmonar, renal o hepática crónica y es mayor en aquellos que están inmunosuprimidos como aquellos con enfermedades hematológicas malignas o infección por VIH.

Si bien los factores del huésped como la edad y comorbilidades contribuyen a la probabilidad de ENI y a la mala evolución, cada vez más se reconoce que la virulencia del patógeno y la resistencia antimicrobiana desempeñan una función importante. A pesar de que se han identificado más de 90 diferentes serotipos de *S. pneumoniae*, la enfermedad en humanos es causada por un grupo relativamente pequeño de serotipos que poseen factores de virulencia mal definida y que les permiten causar la enfermedad. De acuerdo con un metaanálisis de los resultados de enfermedad por serotipos específicos en pacientes con neumonía, los serotipos 3, 6A, 6B, 9N y 19F se asociaron estadística y significativamente con el aumento de mortalidad al compararlos con el serotipo 14, utilizado como una referencia. En cuanto a los serotipos 19A y 23F, hubo una tendencia hacia aumento de mortalidad que no alcanzó significancia estadística. A pesar de ciertas variaciones regionales en la tasa y mortalidad, estas observaciones al parecer son una característica relativamente estable del serotipo e independiente de la resistencia antimicrobiana.

La resistencia antimicrobiana incrementa la dificultad de tratar inicialmente algunos serotipos de *S. pneumoniae* con un antibiótico eficaz. A pesar de la gran variabilidad geográfica de la distribución de serotipos y la prevalencia de resistencia antimicrobiana, los serotipos 6A, 6B, 9V, 14, 15A, 19F, 19A y 23F tuvieron mayor probabilidad de demostrar resistencia tanto a penicilina como a eritromicina.

PREVENAR® 13V ofrece una respuesta inmunológica contra cepas prevalentes de *S. pneumoniae* incluyendo aquellas con mayor probabilidad de causar enfermedad, tienen resistencia antimicrobiana y causan resultados pobres.

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

Estudios Clínicos de la Inmunogenicidad de PREVENAR® 13V en lactantes y niños

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda una concentración sérica de anticuerpos contra polisacáridos capsulares de 0.35 µg/mL determinada 1 mes después de la serie primaria para lactantes como la concentración de anticuerpos de referencia para estimar la eficacia de las nuevas vacunas neumocócicas conjugadas contra ENI. Esta recomendación se basa en gran medida en la correlación observada entre la inmunogenicidad y eficacia contra ENI de 3 estudios controlados con placebo ya sea con la vacuna neumocócica heptavalente conjugada o la vacuna de investigación polisacárida 9-valente conjugada con CRM₁₉₇. Esta concentración de referencia sólo aplica en una base de población y no se puede usar para pronosticar la protección contra ENI en forma individual.

Respuestas Inmunológicas Después de una Serie Primaria de 3 Dosis para Lactantes

En varios países europeos, Canadá y EE.UU. se han realizado estudios clínicos usando diferentes esquemas de vacunación primaria. A continuación se presenta el porcentaje de lactantes que lograron concentraciones de anticuerpos IgG contra polisacáridos capsulares neumocócicos ≥ 0.35 µg/mL 1 mes después de una serie primaria de 3 dosis en estudios representativos (Tabla 2)

Serotipo	2, 3, 4 meses Alemania (6096A1-006)	2, 3, 4 meses Polonia (Fabricación 6096A1-	2, 4, 6 meses España (6096A1-501)	2, 4, 6 meses EUA (6096A1-004)	2, 4, 6 meses EUA Lote 1 (6096A1-3005)	2, 4, 6 meses EUA Lote 2 (6096A1-3005)	2, 4, 6 meses EUA Lote 3 (6096A1-3005)	2, 4, 6 meses Canada (6096A1-3008)

		3000)						
	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

Se ha demostrado que en los receptores de PREVENAR® 13V, el anticuerpo contra polisacárido IgG para cada uno de los 13 serotipos se correlaciona con la actividad opsonofagocítica antibacteriana (anticuerpo activo biológicamente). Los estudios clínicos también demostraron que la respuesta a PREVENAR® 13V fue no inferior a la de la vacuna neumocócica heptavalente conjugada para los 13 serotipos usando un conjunto de criterios predefinidos de no inferioridad inmunológica. Las respuestas inmunológicas provocadas por PREVENAR® 13V para los 6 serotipos adicionales fueron cuantitativamente mayores, para ambos polisacáridos unidos y los anticuerpos opsonofagocíticos, que las respuestas provocadas por la vacuna neumocócica heptavalente conjugada.

Respuestas Inmunológicas Después de una Serie Primaria de 2 dosis

En 4 estudios se documentó la inmunogenicidad después de 2 dosis en lactantes. La proporción de lactantes que logró una concentración de IgG contra polisacáridos capsulares neumocócicos \geq 0.35 μ g/mL 1 mes después de la segunda dosis, varió de 79.6% a 98.5% en 11 de los 13 serotipos de la vacuna. Proporciones más pequeñas de lactantes lograron este nivel de concentración de anticuerpos para el serotipo 6B (27.9 % a 58.4%) y 23F (55.8% a 68.6%). En comparación con una serie de 3 dosis para lactantes, las medias geométricas de las concentraciones de IgG contra polisacáridos capsulares neumocócicos fueron más bajas después de una serie de dos dosis para lactantes para la mayoría de los serotipos. La eficacia clínica de la serie primaria de 2 dosis contra OMA o neumonía no ha sido establecida.

Respuestas a los Refuerzos Después de Esquemas Primarios de 2 dosis y 3 dosis

Las concentraciones de anticuerpos después del refuerzo fueron más altas para 12 serotipos que las logradas después de la serie primaria para lactantes, lo cual es consistente con una adecuada preparación inmunológica (inducción de la memoria inmunológica). Con respecto al serotipo 3, las concentraciones de anticuerpos después de la serie primaria para lactantes y de la dosis de refuerzo fueron similares. Las respuestas de los anticuerpos a las dosis de refuerzo después de la

serie primaria de 2 dosis o de 3 dosis para lactantes fueron similares para los 13 serotipos de la vacuna.

En los niños en edades de 7 meses a 5 años, los esquemas de actualización de inmunización apropiados para la edad (ver la sección Forma farmacéutica y formulación) producen niveles de respuestas de anticuerpos IgG contra polisacáridos capsulares para cada uno de los 13 serotipos que son por lo menos similares a los de una serie primaria de 3 dosis para lactantes.

Respuestas al Refuerzo de PREVENAR® 13V Después de una Serie de Esquemas Primarios de 3 Dosis de Vacuna Neumocócica Conjugada Heptavalente o PREVENAR® 13V

En un estudio con control de activo, aleatorizado, doble ciego en Francia (6096A1-008), los lactantes se distribuyeron al azar en 3 grupos en una proporción 2:1:1 de la siguiente manera: (1) PREVENAR® 13V a los 2, 3, 4 y 12 meses ó (2) vacuna neumocócica 7-valente conjugada a los 2, 3 y 4 meses seguida por PREVENAR 13V® a los 12 meses ó (3) vacuna neumocócica 7-valente conjugada a los 2, 3, 4 y 12 meses. Las concentraciones medias geométricas (CMG) de las respuestas de los anticuerpos IgG anti-polisacárido capsular para cada uno de los 13 serotipos en los 3 grupos se muestran en la Tabla 3. Las CMGs para los 7 serotipos de la vacuna neumocócica heptavalente conjugada no difirieron en los 3 grupos. Aunque las CMGs para los 6 serotipos adicionales en los receptores de la vacuna neumocócica heptavalente conjugada/ PREVENAR® 13V fueron menores que los observados con el régimen de 4 dosis de PREVENAR® 13V (excepto para el serotipo 3), fueron al menos comparables a aquéllos de una serie primaria de 3 dosis en lactantes en los estudios (6096A1-004) y (6096A1-3005). Esta comparación con las respuestas de la serie de lactantes es similar a lo que se hizo con la vacuna neumocócica 7-valente conjugada para establecer los esquemas de inmunización en lactantes mayores y niños.

Tabla 3: Concentraciones Medias Geométricas del Anticuerpo IgG Pneumocócico Anti-polisacárido capsular (µg/mL) 1 Mes Después de la Vacunación

Serotipo	13v/13v Post-lactante mayor (6096A1-008) N = 233-236	7v/13v Post-lactante mayor (6096A1-008) N = 108-113	7v/7v Post-lactante mayor (6096A1-008) N = 111-127	13v Post-lactante (6096A1-004) N = 249-252	13v Post-lactante (6096A1-3005) 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

Con Lactante mayor se hace referencia a los niños que empiezan a andar y/o gatean.

Lactantes prematuros (B1851037 [6096A1-4001])

Se evaluó la seguridad e inmunogenicidad de PREVENAR® 13V administrada a los 2, 3, 4 y 12 meses en 100 lactantes prematuros (media de la edad gestacional estimada [EGE]: 31 semanas; rango: de 26 a 36 semanas) y se compararon los resultados con 100 lactantes nacidos a término (media de la EGE: 39 semanas; rango: de 37 a 42 semanas). Más del 85% de los sujetos del grupo de lactantes prematuros de la población de evaluación de la inmunogenicidad logró una concentración de ≥ 0.35 $\mu\text{g/mL}$ de anticuerpos de tipo IgG unida a polisacáridos de neumococo 1 mes después de la serie completa de vacunas para lactantes para todos los serotipos, a excepción del serotipo 5 (71.1%), 6A (82.7%) y 6B (72.7%), en el grupo de lactantes prematuros. Para estos 3 serotipos, la proporción de respuestas entre los lactantes prematuros fue significativamente menor que entre los lactantes nacidos a término. Un mes después de administrar la dosis a los lactantes mayores, se observaron indicios de impregnación, mientras que la proporción de sujetos en cada grupo de la población de evaluación de la inmunogenicidad en lactantes mayores que logró este mismo umbral en la concentración de anticuerpos fue $>97\%$, a excepción del serotipo 3 (70.6% en lactantes prematuros y 79.3% en lactantes nacidos a término). En general, las concentraciones medias geométricas de la IgG específica al serotipo fue menor en los lactantes prematuros que en los nacidos a término.

Lactantes mayores y Niños Previamente no Vacunados

En un estudio abierto de PREVENAR® 13V en Polonia (6096A1-3002), a niños de 7-11 meses de edad, de 12 a 23 meses y ≥ 24 meses hasta los 5 años de edad (antes del 6o. cumpleaños) y que nunca se habían expuesto a la vacuna neumocócica conjugada, se les administró 3, 2 ó 1 dosis de PREVENAR® 13V de acuerdo a los esquemas apropiados para la edad (ver sección dosis y vía de administración). Las concentraciones séricas del IgG fueron medidas un mes después de la dosis final en cada grupo de edad y los datos se muestran en la Tabla 4.

Estos esquemas de inmunización apropiados para ponerse al corriente con la edad resultaron en niveles de respuestas del anticuerpo IgG anti-polisacárido capsular para cada uno de los 13 serotipos que es al menos comparable con los de una serie primaria de 3 dosis en lactantes.

Tabla 4: Concentraciones Medias Geométricas del Anticuerpo IgG Neumocócico Anti-polisacárido capsular ($\mu\text{g/mL}$) 1 Mes Después de la Vacunación (en el Estudio 6096A1-3002)			
Serotipo	7-11 meses de edad (N=83-84)	12-23 meses de edad (N=104-110)	>24 meses hasta 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, se administraron vacunas pediátricas de rutina en la misma visita que PREVENAR® 13V. Las respuestas inmunes a los antígenos seleccionados de las vacunas concomitantes se compararon en niños que recibieron la vacuna neumocócica heptavalente conjugada y PREVENAR® 13V. La proporción de los que respondieron a los niveles de anticuerpos pre-especificados se muestra en la Tabla 5. Las respuestas a todos los antígenos en los que recibieron PREVENAR® 13V fueron similares a las de los receptores de la vacuna neumocócica heptavalente conjugada y cumplieron los criterios formales de no-inferioridad. Las respuestas a varicela medidas por un kit comercial de ELISA de células enteras, diseñado para detectar inmunidad después de la infección natural, fueron bajas en ambos grupos, pero no hubo evidencia de interferencia con la respuesta inmune por PREVENAR® 13V administrada concomitantemente.

Tabla 5: Sujetos que alcanzaron un Nivel de Anticuerpos Pre-especificado para Antígenos de Vacunas Concomitantes (en los Estudios 6096A1-004, 6096A1-3005 y 6096A1-3008)		
Nombre de Vacuna/Antígeno de la Vacuna(Nivel de anti-cuerpos pre-especificado)	PREVENAR® 13V % de los que respondieron (n^a/N^b)	Vacuna Neumocócica heptavalente conjugada % de los que respondieron (n^a/N^b)
Pediatric (DTaP-IPV-HepB) Respuestas después de la serie 3 dosis		
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 1 (título ≥ 1:8)	100.0 (183/183)	100.0 (187/187)
Polio Tipo 2 (título ≥ 1:8)	98.9 (181/183)	99.5 (186/187)
Polio Tipo 3 (título ≥ 1:8)	100.0 (182/182)	99.5 (186/187)
HBV ≥10.0 mUI/mL	100.0 (153/153)	100.0 (173/173)
ActHIB (PRP) Respuestas después de la serie		
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)
Pentacel (DTaP-IPV-Hib) Respuestas después de la serie		
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)

Tabla 5: Sujetos que alcanzaron un Nivel de Anticuerpos Pre-especificado para Antígenos de Vacunas Concomitantes (en los Estudios 6096A1-004, 6096A1-3005 y 6096A1-3008)		
Nombre de Vacuna/Antígeno de la Vacuna(Nivel de anti-cuerpos pre-especificado)	PREVENAR® 13V % de los que respondieron (n^a/N^b)	Vacuna Neumocócica heptavalente conjugada % de los que respondieron (n^a/N^b)
PT ≥12.0 UE/mL	98.6 (278/282)	96.0 (266/278)
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)
PedvaxHIB (PRP-OMP) Respuestas a los 12 a 15 Meses después de la serie 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)
ProQuad (MMR-Varicela) Respuestas 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 sujetos que alcanzaron el nivel de anticuerpos especificado		
^b Número de sujetos en la población evaluable para inmunogenicidad		

Niños y adolescentes entre 5 y 17 años de edad

En el estudio (6096A1-3011) en los Estados Unidos, en niños de cinco a <10 años de edad vacunados previamente con al menos 1 dosis de vacuna conjugada neumocócica 7-valente, y en niños y adolescentes que no hubieran recibido la vacuna neumocócica con edad entre 10 y 17 años de edad, la administración de 1 dosis de PREVENAR® 13V obtuvo respuestas inmunes a todos los 13 serotipos.

En niños entre 5 y <10 años de edad, las concentraciones séricas de anticuerpos clase IgG para los siete serotipos comunes un mes después de la administración de una dosis única de la vacuna PREVENAR 13V* (Estudio 6096A1-3011) fueron no inferiores (es decir, el límite inferior del 95% IC de 2 lados para el GMR de >0.5) a aquellos obtenidos por la cuarta dosis de la vacuna neumocócica 7-valente conjugada a los 12 a 15 meses de edad (Estudio 6096A1-3005). Además, las concentraciones de IgG obtenidas con una dosis única de PREVENAR® 13V para los seis serotipos adicionales en niños de cinco a <10 años de edad fueron no inferiores a aquellas obtenidas por la cuarta dosis de PREVENAR® 13V a los 12 a 15 meses de edad (Estudio 6096A1-3005), como se muestra en las tablas 6 y 7.

Tabla 6: Comparación de GMC de IgG neumocócicos (µg/mL) para los siete serotipos comunes después de una dosis única de PREVENAR® 13V (Estudio 6096A1-3011) relativa a la vacuna neumocócica conjugada 7-valente después de la cuarta dosis (Estudio 6096A1-3005)^a

Serotipo	Grupo de vacuna (como se inscribió/asignó al azar)						Razón	(95% IC ^f)
	PREVENAR® 13V 5 a < 10 años de edad (Estudio 6096A1-3011)			Vacuna neumocócica conjugada 7-valente 12-15 años de edad (Estudio 6096A1-3005)				
	n ^b	GMC ^c	(95% IC ^d)	n ^b	GMC ^c	(95% IC ^d)		
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 con inmunogenicidad evaluable.

^b n = Número de sujetos con una concentración determinada de anticuerpos para el serotipo especificado.

^c Las concentraciones geométricas medias (GMC) se calcularon utilizando todos los sujetos con datos disponibles para la muestra de sangre especificada. GMC después de la cuarta dosis de vacuna neumocócica conjugada 7-valente (Estudio 6096A1-3005).

^d Los intervalos de confianza (IC) son transformaciones inversas de un intervalo de confianza basado en la distribución de una "T de Student" para el logaritmo medio de las concentraciones.

^e Razón de GMC: PREVENAR® 13V (Estudio 6096A1-3011) a vacuna neumocócica conjugada 7-valente (Estudio 6096A1-3005).

^f Los IC para la razón son transformaciones inversas de un intervalo de confianza basado en la distribución de una "T de Student" para la diferencia media de los logaritmos de las mediciones (PREVENAR® 13V (Estudio 6096A1-3011) – vacuna neumocócica conjugada 7-valente (Estudio 6096A1-3005)).

Nota – Los números NCT en ClinicalTrials.gov son los siguientes: (Estudio 6096A1-3011) NCT00761631, (Estudio 6096A1-3005) NCT00444457.

Tabla 7: Comparación de GMC de IgG neumocócicos (µg/mL) para seis serotipos adicionales después de una dosis única de PREVENAR® 13V (Estudio 6096A1-3011) relativa a PREVENAR® 13V en el Estudio 6096A1-3005 después de la cuarta dosis (en el Estudio 6096A1-3005)^a

Serotipo	Grupo de vacuna (como se inscribió/asignó al azar)						Razón ^e	(95% IC ^f)
	PREVENAR 13V*(5 a < 10 años) (Estudio 6096A1-3011)			PREVENAR® 13V (12-15 meses) (Estudio 6096A1-3005)				
	n ^b	GMC ^c	(95% CI ^d)	n ^b	GMC ^c	(95% IC ^d)		
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 de inmunogenicidad evaluable.

^b n = Número de sujetos con una concentración determinada de anticuerpos para el serotipo especificado.

^c Las concentraciones geométricas medias (GMC) se calcularon utilizando todos los sujetos con datos disponibles para la muestra de sangre especificada. GMC después de la cuarta dosis de PREVENAR® 13V neumocócica (Estudio 6096A1-3005).

^d Los intervalos de confianza (IC) son transformaciones reversas de un intervalo de confianza basado en la distribución de Estudiante t para el logaritmo medio de las concentraciones.

^e Razón de GMC: PREVENAR 13V* (Estudio 6096A1-3011) a PREVENAR® 13V neumocócica (Estudio 6096A1-3005).

^f Los IC para la razón son transformaciones reversas de un intervalo de confianza basado en la distribución de Estudiante t para la diferencia media de los logaritmos de las mediciones (PREVENAR 13V* (Estudio 6096A1-3011) – PREVENAR® 13V neumocócica (Estudio 6096A1-3005)).

Nota – Los números NCT en ClinicalTrials.gov son los siguientes: (Estudio 6096A1-3011) NCT00761631, (Estudio 6096A1-3005) NCT00444457

En niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad, los GMT de actividad opsonofagocítica (OPA, por sus siglas en inglés) 1 mes después de la vacunación fueron no inferiores (es decir, el límite inferior del 95% IC de dos lados para el GMR de >0.5) a los GMT 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 GMT de OPA neumocócica después de la vacunación, PREVENAR® 13V (10-17 años) relativa a PREVENAR® 13V (5 a <10 años)^a

Serotipo	Grupo de vacuna						Razón	(95% IC ^f)
	PREVENAR® 13V (10-17 años)			PREVENAR® 13V (5 a <10 años)				
	n ^b	GMT ^c	(95% IC ^d)	n ^b	GMT ^c	(95% IC ^d)		
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)
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 con inmunogenicidad evaluable.

^b n = Número de sujetos con una concentración determinada de anticuerpos para el serotipo especificado.

^c Los títulos geométricos medios (GMT) se calcularon utilizando todos los sujetos con datos disponibles para la muestra de sangre especificada.

^d Los intervalos de confianza (IC) son transformaciones reversas de un intervalo de confianza basado en la distribución de Estudiante t para el logaritmo medio de los títulos.

^e Razón de GMC: PREVENAR® 13V. PREVENAR® 13V (10-17 años) relativa a PREVENAR® 13V (5 a <10 años).

^f Los IC para la razón son transformaciones reversas de un intervalo de confianza basado en la distribución de Estudiante t para la diferencia media de los logaritmos de las mediciones [PREVENAR® 13V (10-17 años) – PREVENAR® 13V (5 a < 10 años)].

Efectividad de PREVENAR® 13V

Enfermedad Neumocócica Invasiva

Cuatro años después de la introducción de Prevenar como una serie de dos dosis primarias más una dosis de refuerzo en el segundo año de vida y con una cobertura vacunal del 94%, se reportó
 16 de 44

Pfizer México

LPD_Mex_CDSv

17_28Aug14_CDSv19_13Jul15_CDSv21_19Apr16_CDSv23_08Sep16_CDSv24_13Jul17_v1

en Inglaterra y Gales un 98% (95% IC 95; 99) de reducción de la enfermedad debido a los 7 serotipos de la vacuna. Posteriormente, cuatro años después del cambio a PREVENAR® 13V, la reducción adicional en la incidencia de la ENI debido a los 7 serotipos de Prevenar variaron de 76% en niños menores de 2 años de edad a 91% en niños de 5 -14 años de edad. La reducción específica para cada uno de los 5 serotipos adicionales en PREVENAR® 13V (no se observaron casos de serotipo 5 en la ENI) por grupo de edad se muestran en la Tabla 9 y varían del 68% (serotipo 3) al 100% (serotipo 6A) para los niños menores de 5 años de edad. Se observó también una reducción significativa de la incidencia en grupos de edad mayor que no habían sido vacunados con PREVENAR® 13V (efecto indirecto).

Tabla 9: Serotipo específico, Número de Casos y Reducción de la Incidencia de la ENI en 2013/14 en comparación con 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 [§]	% Reducción de la Incidencia (95% IC*)	2008-10 [§]	2013/14 [§]	% Reducción de la Incidencia (95% IC*)	2008-10 [§]	2013/14 [§]	% Reducción de la Incidencia (95% IC*)
Serotipos adicionales cubiertos por PREVENAR® 13V									
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%)**

^s Corregido para la proporción de muestras serotipadas, sin edad, denominador en comparación con 2009/10, y por la tendencia total de la enfermedad neumocócica invasiva hasta 2009/10 (después de lo cual no se aplicó ninguna corrección a la tendencia).

* 95% IC inflado a partir de un intervalo de Poisson basado en el exceso de dispersión de 2·1 visto desde el modelado de 2000-06 pre-Prevenar todos los datos de la ENI..

** p<0·005 cubre 6A donde p=0.002

Otitis media (OM)

En una serie primaria de dos dosis más una dosis de refuerzo en el segundo año de vida el impacto de PREVENAR[®] 13V sobre la OM fue documentado en un sistema de vigilancia activa de una población en Israel con cultivo por timpanocentesis de líquido del oído medio en niños menores de 2 años de edad con OM. Tras la introducción de Prevenar y subsecuentemente PREVENAR[®] 13V hubo una disminución de la incidencia del 96% de OM para los serotipos de Prevenar más el serotipo 6A y una disminución de la incidencia del 85% para los serotipos adicionales 1,3,5, 7F y 19A en PREVENAR[®] 13V.

En un estudio de vigilancia, prospectivo, con base poblacional y con una vigilancia a largo plazo realizado en Israel entre 2004 y 2015 luego de la introducción de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente y posteriormente PREVENAR[®] 13V, las reducciones de bacterias no neumocócicas aisladas en 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 observacional multicéntrico en Francia comparando los periodos antes y después del cambio de vacuna neumocócica conjugada 7 valente a PREVENAR[®] 13V, hubo una reducción del 16% en todos los casos de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en niños de 1 mes a 15 años de edad en los departamentos de emergencia. Las reducciones fueron del 53% (p<0.001) para casos de NAC con derrame pleural y el 63% (p<0.001) para casos de NAC neumocócica microbiológicamente confirmados. En el segundo año después de la introducción de PREVENAR[®] 13V el número total de casos de NAC debido a los 6 serotipos adicionales en la vacuna PREVENAR[®] 13V se redujo en un 74% (27 a 7 aislamientos).

En un sistema de vigilancia permanente (2004 a 2013) para documentar el impacto de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente y posteriormente PREVENAR[®] 13V sobre la NAC en niños menores de 5 años en el sur de Israel, utilizando una serie primaria de dos dosis y una dosis de refuerzo en el segundo año de vida, hubo una reducción del 68% (95% IC 73;61) en consultas externas y 32% (95% IC 39;22) en hospitalización por NAC alveolar, tras la introducción de PREVENAR[®] 13V en comparación con el periodo anterior a la introducción de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente.

Reducción de la Resistencia Antimicrobiana (AMR por sus siglas en inglés))

Luego de la introducción de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente y posteriormente PREVENAR[®] 13V, se demostró una reducción en la AMR como resultado de la reducción directa de serotipos y clones asociados con la AMR de la población (incluido 19A), una reducción de transmisión (protección indirecta o inmunidad de rebaño) y una reducción en el uso de antimicrobianos.

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

Los datos provenientes del Centro de Estados Unidos para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) muestran que desde 2009 hasta 2013, las tasas de ENI no susceptibles a antimicrobianos para los serotipos adicionales en Prevenar[®] 13V en comparación con la vacuna neumocócica conjugada 7 valente disminuyeron en un 63%, 81% y 83% en niños <5 años y disminuyeron en un 24%, 49% y 57% en personas >65 años de edad frente a macrólidos, cefalosporinas y penicilinas, respectivamente.

Efecto de PREVENAR[®] 13V sobre el Estado de Portador Nasofaríngeo

En un estudio de vigilancia realizado en Francia con niños que padecían OMA, se evaluaron los cambios en el estado de portador nasofaríngeo (NF) de los serotipos del neumococo después de la administración de una vacuna neumocócica heptavalente conjugada y posteriormente de PREVENAR[®] 13V. PREVENAR[®] 13V redujo significativamente el estado de portador NF de los 6 serotipos adicionales (y del serotipo 6C) combinados y de los serotipos individuales 6C, 7F y 19A en comparación con una vacuna neumocócica heptavalente conjugada. También se observó una reducción del estado de portador en el serotipo 3 (2.5% frente a 1.1%; $p=0.1$). No se observó el estado de portador de los serotipos 1 o 5.

Se estudió el efecto de la vacuna neumocócica conjugada sobre el estado de portador NF en un estudio con distribución al azar a doble ciego (6096A1-3006) en el que los lactantes recibieron PREVENAR[®] 13V o una vacuna neumocócica heptavalente conjugada a los 2, 4, 6 y 12 meses de vida en Israel. PREVENAR[®] 13V redujo significativamente la portación nasofaríngea identificada como de nueva adquisición de los 6 serotipos adicionales (y en el serotipo 6C) combinados y de los serotipos individuales 1, 6A, 6C, 7F y 19A en comparación con una vacuna neumocócica heptavalente conjugada. No se observó reducción del serotipo 3; en el caso del serotipo 5, la colonización fue muy infrecuente como para evaluar su impacto. Para 6 de los 7 serotipos comunes restantes, se observaron tasas similares de adquisición de portación NF 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 Neumonía adquirida en la comunidad NAC neumocócica y ENI serotipo vacunal (VT por sus siglas en inglés) fue evaluada en un estudio a gran escala aleatorizado, doble ciego, controlado contra placebo (Neumonía Adquirida en la Comunidad, Ensayo de Inmunización en Adultos-CAPITA) en los Países Bajos. 84496 sujetos de 65 años y mayores recibieron una sola vacuna PREVENAR[®]13V o placebo de manera aleatorizada 1:1.

La eficacia de PREVENAR[®]13V en la prevención del primer episodio de NAC neumocócica por serotipo vacunal (TV), siendo el objetivo primario del estudio, fue 45.56% (95.2%IC, 21.82 – 62.49; $p=0.0006$).

La eficacia también se demostró en dos objetivos secundarios. Para el primer episodio de NAC neumocócica por serotipo vacunal (TV) no bacterémica/no invasiva (NB/NI) la eficacia fue de

45.00% (95.2% IC, 14.21 65.31; p=0.00067) y para el primer episodio de ENI por serotipo vacunal, la eficacia fue de 75.00% (95.2% CI, 41.06 90.87; p=0.0005).

La eficacia protectora de PREVENAR® 13V contra el primer episodio de NAC neumocócica por TV, NAC neumocócica NB/NI por TV y ENI por TV fue evidente poco después de la vacunación y se mantuvo durante la duración del estudio.

Estudios Clínicos de Inmunogenicidad de PREVENAR® 13V Realizados en Adultos

En adultos no se ha definido un nivel de anticuerpos IgG de unión contra polisacáridos para pronosticar la protección contra la ENI o neumonía no bacterémica. Sin embargo, los datos no clínicos y clínicos apoyan los anticuerpos funcionales, determinados mediante un ensayo OPA, como contribuyente de la protección contra enfermedad neumocócica. El OPA proporciona una evaluación *in vitro* de la capacidad de los anticuerpos séricos para eliminar los neumococos promoviendo la fagocitosis mediada por complemento y se cree que reflejan mecanismos relevantes *in vivo* de protección contra la enfermedad neumocócica. Los títulos del OPA se expresan como valor recíproco de la dilución sérica más alta que reduce la supervivencia de los neumococos en por lo menos 50%. Los estudios cruciales de PREVENAR® 13V se diseñaron para demostrar que la respuestas funcional de los anticuerpos OPA para los serotipos de PREVENAR® 13V no son inferiores y para algunos serotipos superiores a los serotipos comunes en la vacuna polisacárida neumocócica actualmente comercializada PPSV23.

Se calcularon los títulos geométricos promedio (GMT) y OPA de serotipos específicos medidos 1 mes después de cada vacunación. La no inferioridad entre las vacunas se definió como el límite inferior del intervalo de confianza (IC) de 95% bilateral, para la relación de los GMT (GMR) >0.5 (criterio del doble valor establecido); las respuestas significativamente mayores estadísticamente se definieron como el límite inferior del IC de 95% para GMR >1.

La respuesta al serotipo adicional 6A, que es único de PREVENAR® 13V pero no de PPSV23 se evaluó demostrando un incremento de 4 veces en el título específico de OPA por arriba de los niveles de preinmunización. La superioridad de la respuesta con PREVENAR® 13V se definió como el límite inferior del IC de 95% bilateral para la diferencia en los porcentajes de adultos que lograron un aumento de 4 veces en el título de OPA mayor a cero. Para la comparación de GMT de OPA, se definió una respuesta estadísticamente mayor para el serotipo 6A definido como el límite inferior del IC de 95% bilateral de GMR >2.

Se realizaron cinco estudios clínicos fase 3 (6115A1-004, 6115A1-3005, 6115A1-3010, 6115A1-3001, 6115A1-3008) en un número de países Europeos y en Estados Unidos para evaluar la inmunogenicidad de PREVENAR® 13V en diferentes grupos de edad, y en personas que no habían sido vacunadas previamente con PPSV23 (no vacunados con PPSV23) o habían recibido 1 o más dosis de PPSV23 (prevacunadas con PPSV23).

Cada estudio incluyó adultos sanos y adultos con inmunocompromiso con padecimientos subyacentes estables incluyendo enfermedad cardiovascular crónica, enfermedad pulmonar crónica, trastornos renales, diabetes mellitus, enfermedad hepática crónica incluyendo enfermedad hepática por alcoholismo y alcoholismo porque se sabe que éstos son padecimientos comunes en los adultos que aumentan el riesgo de NAC neumocócica grave y ENI.

Se realizaron dos estudios pivotaes de no inferioridad en los que se evaluó la respuesta a PREVENAR® 13V en comparación con la respuesta inmunológica a PPSV23, 1 en adultos no

vacunados con PPSV23 de 50 a 64 años de edad (6115A1-004), y 1 en adultos prevacunados con PPSV23 ≥70 años de edad (6115A1-3005). Un estudio (6115A1-3000) realizado en adultos prevacunados con PPSV23 sólo recopiló datos de seguridad. Dos estudios (6115A1-3001 y 6115A1-3008) evaluaron la administración concomitante de PREVENAR® 13V con Vacuna trivalente contra influenza (VTI) estacional

Estudios Clínicos Realizados en Adultos no Vacunados Previamente con PPSV23

En un estudio clínico controlado activo, doble ciego modificado (6115A1-004) de PREVENAR® 13V en Estados Unidos, adultos no vacunados con PPSV23 de 60-64 años de edad fueron distribuidos al azar (1:1) para recibir PREVENAR® 13V o PPSV23. Además, se reclutaron adultos de 18-49 años (con subgrupos de edad de 18-29 años, 30-39 años, 40-49 años) y de 50-59 años y recibieron 1 dosis de PREVENAR® 13V (abierto).

Las respuestas de anticuerpos de OPA inducidas por PREVENAR® 13V fueron no inferiores a aquellas inducidas por PPSV23 para los 12 serotipos en común de ambas vacunas. Además, 8 de los serotipos en común presentaron una respuesta inmunológica estadísticamente significativa mayor después de PREVENAR® 13V comparado con la respuesta después de PPSV23.

Para el serotipo 6A, que es único de PREVENAR® 13V, la proporción de adultos con un aumento de 4 veces los títulos después de PREVENAR® 13V (88.5%) fue significativamente mayor que después de PPSV23 (39.2%) en adultos no vacunados con PPSV23 de 60 a 64 años de edad. Los GMTs de OPA para el serotipo 6A fueron estadística y significativamente mayores después de la administración PREVENAR® 13V en comparación con después de la administración PPSV23.

Las respuestas en la OPA inducidas por PREVENAR® 13V en adultos de 50 a 59 años fueron no inferiores a las respuestas de PREVENAR® 13V en adultos de 60 a 64 años para los 13 serotipos. Además, 9 de los 13 serotipos presentaron una respuesta inmunológica estadística y significativamente mayor en adultos de 50 y 59 años comparados con adultos de 60 a 64 años.

Este estudio clínico demostró que las respuestas inmunológicas inducidas por PREVENAR® 13V son no inferiores y para la mayoría de los serotipos estadística y significativamente mayores que PPSV23. Además, las respuestas inmunológicas en adultos de 50 a 59 años de edad fueron no inferiores y para la mayoría de los serotipos estadística y significativamente mayores que las observadas en adultos de 60 a 64 años.

En adultos de 60 a 64 años, los niveles de anticuerpos 1 año después de la vacunación fueron mayores después de PREVENAR® 13V en comparación con los niveles de anticuerpos después de PPSV23 para 7 de 12 serotipos en común. En adultos de 50 a 59 años de edad, los niveles de anticuerpos después de 1 año de la vacunación con PREVENAR® 13V fueron mayores para 12 de 13 serotipos en comparación con la vacunación con PREVENAR® 13V en los pacientes de 60 a 64 años de edad.

¹Doble ciego modificado significa que el personal del estudio que entregaba y administraba la vacuna conocían la asignación, pero el otro personal del estudio incluyendo el investigador principal y el paciente no lo conocían.

Tabla 10: GMTs del OPA en Adultos no Vacunados con PPSV23 de 50-59 Años de Edad a quienes se les Administró el PREVENAR® 13V; y en Adultos de 60-64 Años de Edad que Recibieron el PREVENAR® 13V o PPSV23 (en el Estudio 6115A1-004)^{a,b}

	PREVENAR®	PREVENAR®	PPSV23	PREVENAR® 13V	PREVENAR® 13V
--	-----------	-----------	--------	---------------	---------------

Serotipo	13V	13V	60-64 años N=367-402	50-59 con relación a 60-64 años		Con relación a PPSV23, 60-64 años	
	50-59 años N=350-384	60-64 años N=359-404		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)
19 ^a	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 geométrico promedio.

GMR, Relación geométrica promedio.

[†] 6A es un serotipo único de PREVENAR[®] 13V pero PPSV23 no lo contiene.

^a No inferioridad se definió como el límite inferior del IC de 95% bilateral de la GMR mayor a 0.5. Las respuestas estadística y significativamente mayores se definieron como el límite inferior del IC de 95% bilateral para GMR mayor a 1.

^b Para el serotipo 6A, que es único de PREVENAR[®] 13V, una respuesta estadísticamente mayor se definió como el límite inferior del IC de 95% bilateral de GMR mayor de 2.

La tabla 11 muestra los GMTs del OPA un mes después de la vacunación en sujetos de 18-29 años de edad, 30-39 años de edad y 40-49 años de edad a los que se les administró una dosis única de PREVENAR[®] 13V. También muestra una comparación de los GMTs del OPA en sujetos de 18-49 años de edad y de 60-64 años de edad.

Tabla 11. GMTs del OPA en Adultos de 18-49 Años de Edad y Adultos de 60-64 Años de Edad (en el Estudio 6115A1-004) que recibieron PREVENAR[®] 13V^{a,b}.

Serotipo	18-29 Años N=276-290	30-39 Años N=276-288	40-49 Años N=279-290	18-49 Años N=836-866	60-64 Años N=359-404	18-49 Años Relativo a 60-64 Años	
	GMT ^b	GMT ^b	GMT ^b	GMT ^b	GMT ^b	GMR	(95% IC ^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	(4.01, 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)

Tabla 11. GMTs del OPA en Adultos de 18-49 Años de Edad y Adultos de 60-64 Años de Edad (en el Estudio 6115A1-004) que recibieron PREVENAR® 13V^{a,b}.

	18-29 Años N=276-290	30-39 Años N=276-288	40-49 Años N=279-290	18-49 Años N=836-866	60-64 Años N=359-404	18-49 Años Relativo a 60-64 Años	
Serotipo	GMT ^b	GMT ^b	GMT ^b	GMT ^b	GMT ^b	GMR	(95% IC ^c)
23F	2954	1606	814	1570	375	4.2	(3.31, 5.31)

^a No inferioridad se definió como el límite inferior del IC de 95% bilateral para GMR mayor a 0.5.

^b Las respuestas estadística y significativamente mayores se definieron como el límite inferior del IC de 95% bilateral para GMR mayor a 1.

^c Los intervalos de confianza (ICs) para el radio son las transformaciones inversas de un intervalos de confianza basadas en la distribución de y de Student para la diferencia media de los logaritmos de las mediciones.

En adultos de 18-29 años de edad, los GMTs de OPA para todos los 13 serotipos de PREVENAR® 13V no fueron inferiores a las respuestas a PREVENAR® 13V en adultos de 60-64 años de edad. Para 12 serotipos, las respuestas inmunes estuvieron relacionadas a la edad, con adultos de 18-49 años de edad mostrando respuestas mayores estadísticamente significativas que en adultos de 60-64 años de edad. Similarmente se observaron, respuestas mayores estadísticamente significativas para 12 serotipos en adultos en los subgrupos de edad 18-29 años, 30-39 años y 40-49 años comparados con adultos de 60-64 años de edad. Los GMTs de OPA fueron mayores en adultos de 18-29 años de edad y más bajos en adultos de 60-64 años de edad.

Un año después de la vacunación con PREVENAR® 13V, los títulos de OPA han disminuído comparados con los títulos medidos 1 mes después de la vacunación que van de 23 a 2948; sin embargo, los títulos de OPA para todos los serotipos permanecieron más altos que los niveles medidos en la basal que van de 5 a 186.

Respuestas Inmunitarias en Poblaciones Especiales

Las personas que padecen las siguientes afecciones presentan un mayor riesgo de desarrollar enfermedad neumocócica.

Anemia drepanocítica

Se realizó un estudio abierto de grupo único (6096A1-3014 [B1851013]) con 2 dosis de PREVENAR® 13V administrado con un intervalo de 6 meses en 158 niños y adolescentes de entre ≥6 y <18 años de edad con anemia drepanocítica que habían recibido anteriormente una vacuna con 1 o más dosis de PPSV23 al menos 6 meses antes del enrolamiento. Después de la primera vacuna, PREVENAR® 13V provocó niveles de anticuerpos medidos por las concentraciones medias geométricas de IgG y la media geométrica del título de los OPA que fueron estadística y significativamente superiores en comparación a los niveles previos a la vacunación. Después de la segunda dosis, las respuestas inmunes fueron similares a las observadas después de la primera dosis. Un año después de la segunda dosis, los niveles de anticuerpos medidos tanto mediante las GMC (concentraciones medias geométricas) de IgG como mediante las GMT (medias geométricas del título) de los OPA fueron superiores que los niveles previos a la primera dosis de PREVENAR® 13V, a excepción de la GMC de IgG para el serotipo 3, que fue similar.

Datos Adicionales sobre la Inmunogenicidad de la Vacuna Neumocócica Conjugada Heptavalente: Niños con Enfermedad de Células Falciformes

Se ha investigado la inmunogenicidad de la vacuna neumocócica heptavalente conjugada en un estudio abierto y multicéntrico (0887X1-100722) en 49 lactantes con la enfermedad de células falciformes. Se vacunó a los niños con la vacuna neumocócica heptavalente conjugada (3 dosis con un mes de separación a partir de los 2 meses de edad) y 46 de estos niños también recibieron una PPSV23 a la edad de 15-18 meses. Luego de la inmunización primaria, 95.6% de los pacientes mostraban niveles de anticuerpos de $>0.35 \mu\text{g/mL}$ para los 7 serotipos que se encuentran en la vacuna neumocócica heptavalente conjugada. Se observó un aumento importante en las concentraciones de los anticuerpos contra los 7 serotipos luego de la PPSV23, lo que sugiere que la memoria inmunológica se estableció correctamente.

Infección por VIH

Niños y adultos que no fueron vacunados previamente con una vacuna neumocócica

En el estudio 6115A1-3002 (B1851021), los niños y los adultos infectados con VIH ($\text{CD4} \geq 200$ células/ μL , carga viral $< 50,000$ copias/mL y libres de enfermedad relacionada con el SIDA) que no fueron previamente vacunados con una vacuna neumocócica recibieron 3 dosis de Prevenar[®] 13V. Según las recomendaciones generales, se administró posteriormente una dosis única de PPSV23. Se administraron vacunas a intervalos de 1 mes. Se evaluaron las respuestas inmunológicas en 259-270 pacientes evaluables aproximadamente 1 mes luego de cada dosis de la vacuna. Después de la primera dosis, PREVENAR[®] 13V provocó una respuesta en los niveles de anticuerpos, medidos tanto mediante las GMC de IgG como por las GMT de los OPA que fueron significativamente superiores desde el punto de vista estadístico cuando se los comparó con los niveles previos a la vacunación. Luego de la segunda y de la tercera dosis de PREVENAR[®] 13V, las respuestas inmunológicas fueron similares o superiores a las de la primera dosis.

Adultos previamente vacunados con una vacuna neumocócica polisacárida 23-valente conjugada

En el estudio 6115A1-3017 (B1851028), se evaluaron las respuestas inmunológicas en 329 adultos de ≥ 18 años infectados con VIH (recuento de linfocitos T $\text{CD4}^+ > 200$ células/ μL y carga viral $< 50,000$ copias/mL) que habían recibido previamente una vacuna con PPSV23 al menos 6 meses antes del enrolamiento. Los sujetos recibieron 3 dosis de PREVENAR[®] 13V al momento de la inscripción, a los 6 meses y a los 12 meses posteriores a la primera dosis de PREVENAR[®] 13V. Después de la primera vacunación, PREVENAR[®] 13V provocó niveles de anticuerpos medidos por las concentraciones medias geométricas de IgG y la media geométrica del título de los OPA que fueron estadística y significativamente superiores en comparación a los niveles previos a la vacunación. Después de la segunda y tercera dosis de PREVENAR[®] 13V, las respuestas inmunitarias fueron similares o superiores a las observadas después de la primera dosis. Los sujetos que recibieron 2 o más dosis previas de PPSV23 demostraron una respuesta inmunitaria similar en comparación a los sujetos que recibieron solo una dosis previa.

Trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH)

En el estudio 6115A1-3003 (B1851022), los niños y los adultos con un TCMH alogénico de ≥ 2 años de edad recibieron 3 dosis de PREVENAR[®] 13V con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. La primera dosis se administró entre los 3 y 6 meses luego del TCMH. Se administró una cuarta dosis (refuerzo) de PREVENAR[®] 13V 6 meses después de la tercera dosis. Según las recomendaciones generales, se administró una dosis única de PPSV23 1 mes después de la cuarta dosis de PREVENAR[®] 13V. Se evaluaron las respuestas inmunológicas medidas por las GCM de la IgG en 168-211 sujetos evaluables aproximadamente 1 mes después de la

vacunación. Prevenar® 13V provocó un aumento en los niveles de los anticuerpos luego de cada dosis de Prevenar® 13V. Las respuestas inmunológicas después de la cuarta dosis de Prevenar® 13V aumentaron de manera importante para todos los serotipos en comparación con las posteriores a la tercera dosis.

Este estudio demostró que 4 dosis de Prevenar® 13V provocaron concentraciones séricas de IgG similares a las inducidas mediante una dosis única en individuos sanos del grupo de la misma edad.

Estudios Clínicos Realizados en Adultos Vacunados Previamente con PPSV23 (prevacunados)

En un estudio clínico Fase 3 controlado con compuesto activo, doble ciego modificado (6115A1-3005) de PREVENAR® 13V en Estados Unidos y Suecia adultos prevacunados con PPSV23 ≥70 años de edad que habían recibido 1 dosis de PPSV23 ≥5 años antes fueron asignados al azar (1:1) para recibir ya sea PREVENAR® 13V o PPSV23.

Las respuestas de anticuerpos de OPA inducidas por PREVENAR® 13V fueron no inferiores para los 12 serotipos en común a aquellas inducidas por PPSV23 cuando las vacunas se administraron con un mínimo de 5 años después de PPSV23. Además, 10 de los serotipos en común presentaron una respuesta inmunológica estadística y significativamente mayor después de PREVENAR® 13V comparado con después de PPSV23.

Para el serotipo 6A, que es único de PREVENAR® 13V, las proporciones de adultos con un aumento de 4 veces los títulos después de PREVENAR® 13V (71.1%) fueron significativamente mayores que después de PPSV23 (27.3%) en adultos prevacunados con PPSV23 de ≥ 70 años de edad. Los GMT de OPA para el serotipo 6A fueron estadística y significativamente mayores después de PREVENAR® 13V en comparación con después de PPSV23.

Este estudio clínico demostró que en adultos ≥70 años de edad y prevacunados con PPSV23 ≥5 años antes, la vacunación con PREVENAR® 13V demuestra una respuesta inmunológica mejorada en comparación con la revacunación con PPSV23.

² Doble ciego modificado significa que el personal del estudio que entregaba y administraba la vacuna conocían la asignación, pero el otro personal del estudio incluyendo el investigador principal y el paciente no lo conocían.

Tabla 12: GMTs de OPA en Adultos Previamente Vacunados con PPSV23 ≥70 años de Edad (en el Estudio 6115A1-3005) que Recibieron PREVENAR® 13V o PPSV23^{a,b}				
Serotipo	PREVENAR® 13V N=400-426 GMT	PPSV 23 N=395-445 GMT	PREVENAR® 13V con relación a PPSV23	
			Relación	(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, Título geométrico promedio.
 † 6A es un serotipo único de PREVENAR® 13V pero PPSV23 no lo contiene.
^a No inferioridad se definió como el límite inferior del IC de 95% bilateral de la GMR mayor a 0.5. Respuestas estadística y significativamente mayores se definieron como el límite inferior del IC de 95% bilateral para GMR mayor a 1.
^b Para el serotipo 6A, que es único de PREVENAR® 13V, una respuesta estadísticamente mayor se definió como el límite inferior del IC de 95% bilateral de GMR mayor de 2.

Estudios clínicos para evaluar PREVENAR® 13V administrada con VTI estacional en adultos

Dos estudios clínicos aleatorizados (6115A1-3001 y 6115A1-3008), doble ciego evaluaron la inmunogenicidad de PREVENAR® 13V administrado con vacuna trivalente contra influenza (VTI) (cepas A/H1N1, A/H3N2 y B) en adultos de 50 a 59 años que no estaban vacunados con PPSV23 y en adultos ≥ 65 años.

Cada estudio clínico comparó la administración concomitante de PREVENAR® 13V y VTI (administrado en brazos opuestos) con [grupo 1] VTI administrado con placebo y [grupo 2] con PREVENAR® 13V administrado solo. El grupo 1 recibió PREVENAR® 13V administrado con VTI, seguido 1 mes después por placebo; el grupo 2 recibió VTI administrado con placebo, seguido 1 mes después por PREVENAR® 13V.

Un estudio clínico Fase 3, con distribución al azar, doble ciego (6115A1-3001) de PREVENAR® 13V administrado con VTI en adultos de 50 a 59 años de edad en Estados Unidos que no estaban vacunados con PPSV23 evaluó las respuestas inmunológicas de VTI cuando VTI se administró con PREVENAR® 13V en comparación con VTI administrado con placebo (en lo sucesivo llamado VTI solo).

Un estudio clínico Fase 3, con distribución al azar, doble ciego (6115A1-3008) de PREVENAR® 13V administrado con VTI a adultos ≥65 años que no estaban vacunados con PPSV23 en Europa evaluó las respuestas inmunológicas de VTI cuando VTI se administró con PREVENAR® 13V en comparación con VTI administrado con placebo.

Las respuestas inmunológicas inducidas por VTI se evaluaron mediante ensayos de la inhibición de la hemaglutinación (HAI por sus siglas en inglés) 1 mes después de la vacunación con VTI. Las respuestas inmunológicas se midieron como la proporción de adultos que lograron un aumento ≥4 veces en el título de HAI (respondedor) para cada cepa de VTI, 1 mes después de la vacunación. El criterio de no inferioridad se lograba para cada antígeno de la vacuna si el límite inferior del IC del 95% para la diferencia en las proporciones de respondedores era >-10%.

Los estudios también evaluaron las respuestas inmunológicas de PREVENAR® 13V cuando PREVENAR® 13V se administraba con VTI en comparación con PREVENAR® 13V administrada sola. Las respuestas inmunológicas inducidas por el PREVENAR® 13V se determinaron por GMC IgG por ELISA 1 mes después de la vacunación con PREVENAR® 13V. El criterio de no inferioridad se alcanzó si el límite inferior de 2 colas, el IC de 95% para las relaciones de GMC IgG (PREVENAR® 13V y VTI en relación con el PREVENAR® 13V solo) era >0.5 (criterio del doble incremento).

Respuestas inmunológicas de VTI en el grupo de 50-59 años de edad: Las respuestas inmunológicas fueron similares después de administrar PREVENAR® 13V concomitantemente con VTI comparado con VTI solo. La no inferioridad se cumplió para las 3 cepas de VTI después de administrar PREVENAR® 13V concomitantemente con VTI en comparación con VTI solo (Tabla 13).

Respuestas inmunológicas de VTI en el grupo de edad ≥65 años de edad: las respuestas inmunológicas fueron similares después de administrar PREVENAR® 13V concomitantemente con VTI comparado con VTI solo. La no inferioridad se cumplió para A/H1N1 y para las cepas B pero no para A/H3N2 con un límite inferior del IC de 95% de -10.4% (Tabla 14).

Tabla 13: Proporción de Participantes de 50 a 59 Años con un Aumento ≥4 Veces en el Título de HAI Después de VTI con PREVENAR® 13V y VTI con Placebo (en el Estudio 6115A1-3001)

VTI	VTI + PREVENAR 13V®		VTI + Placebo		Diferencia
	n/N	%(IC 95%)	n/N	%(IC 95%)	%(IC 95%)
HA1	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 14: Proporción de Participantes de ≥65 Años de Edad con un Aumento ≥4 Veces en el Título de HAI Después de VTI con PREVENAR® 13V y VTI con Placebo (en el Estudio 6115A1-3008)

VTI	VTI + PREVENAR 13®		VTI + Placebo		Diferencia
	n/N	%(IC 95%)	n/N	%(IC 95%)	%(IC 95%)
HA1	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)

Respuestas inmunológicas de PREVENAR® 13V en el grupo de 50-59 años de edad: La no inferioridad se cumplió para todos los serotipos (Tabla 15).

Respuestas inmunológicas de PREVENAR® 13V en el grupo de ≥65 años de edad: La no inferioridad se cumplió para todos los serotipos excepto para el serotipo 19F. El límite inferior del IC de 95% del GMR para 19F fue 0.49 [criterio 0.5] (Tabla 16).

Tabla 15: GMC de IgG neumocócica 1 Mes Después del PREVENAR® 13V y VTI; y 1 Mes Después del PREVENAR® 13V (Administrado 1 Mes Después de Placebo y VTI) para Participantes de 50-59 Años de Edad (en el Estudio 6115A1-3001)^{a,b}

	Posterior a la dosis 1 PREVENAR® 13V + VTI (N=247-294)	Posterior a la dosis 2 PREVENAR® 13V * (N=247-289)	Comparación de la vacuna
Serotipo	GMC, µg/mL	GMC, µg/mL	Ratio (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, Concentración de promedios geométricos.
* Administrado 4 semanas después del placebo y VTI.
^aAnticuerpos determinados por una prueba de ELISA estandarizada.
^b El criterio de no inferioridad se logró si el límite inferior de 2 colas, el IC de 95% para la relación de la GMC de IgG (PREVENAR[®] 13V y VTI en relación con el PREVENAR[®] 13V solo) era >0.5 (criterio doble).

Tabla 16: GMC de IgG Neumocócica 1 Mes Después del PREVENAR13V[®] y VTI; y 1 Mes Después del PREVENAR[®] 13V (Administrado 1 Mes Después de Placebo y VTI) para Participantes ≥65 Años de Edad (en el Estudio 6115A1-3008)^{a,b}

	Posterior a la dosis 1 PREVENAR [®] 13V + VTI (N=247-294)	Posterior a la dosis 2 PREVENAR [®] 13V (N=247-2894)	Comparación de la vacuna
Serotipo	GMC, µg/mL	GMC, µg/mL	Proporción (IC 95%)
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, Concentración de promedios geométricos
* Administrado 4 semanas después del placebo y VTI.
^aAnticuerpos determinados por una prueba de ELISA estandarizada.
^b El criterio de no inferioridad se logra si el límite inferior de 2 caras, IC de 95% si la proporción de la GMC de IgG (PREVENAR[®] 13V y VTI en relación con el PREVENAR[®] 13V solo) era >0.5 (criterio doble).

PREVENAR[®] 13V puede administrarse concomitantemente con VTI estacional.

Cuando se administró PREVENAR[®] 13V en forma concomitante con VTI, las respuestas inmunológicas a VTI fueron similares a las respuestas que hubo cuando se administró VTI solo.

Cuando se administró PREVENAR[®] 13V en forma concomitante con VTI, las respuestas inmunológicas a PREVENAR[®] 13V fueron inferiores en comparación con la sola administración de PREVENAR[®] 13V. Se desconoce la importancia clínica de esto.

Ensayo clínico para evaluar PREVENAR® 13V cuando se administra con Vacuna Tetravalente contra Influenza estacional (QIV) en adultos.

Un estudio poscomercialización doble ciego y aleatorizado evaluó la inmunogenicidad de PREVENAR® 13V administrada con QIV inactivada (Fluzone Otoño de 2014/Primavera de 2015, cepas A/H1N1, A/H3N2, B/Brisbane y B/Massachusetts) en adultos previamente vacunados con PPSV23 ≥50 años de edad, llevado a cabo en los Estados Unidos. Un grupo recibió PREVENAR® 13V 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® 13V aproximadamente 1 mes después.

La respuesta de anticuerpos provocada por PREVENAR® 13V se determinó como GMT de OPA 1 mes después de la vacunación con PREVENAR® 13V. El criterio de no inferioridad se demostraba si el límite inferior del IC bilateral del 95% para las proporciones de GMT de OPA (PREVENAR® 13V + QIV con relación a PREVENAR® 13V solo) era >0,5. Las respuestas de los anticuerpos mcOPA de PREVENAR® 13V cumplieron con los criterios de noinferioridad para los 13 serotipos después de que se administró PREVENAR® 13V de manera concomitante con QIV en comparación con PREVENAR® 13V administrado solo (Tabla 17).

Tabla 17. GMT de OPA neumocócico 1 mes después de PREVENAR® 13V y QIV, y 1 mes después de PREVENAR® 13V (administrado 1 mes después de Placebo y QIV)			
	PREVENAR® 13V + QIV (n ^a =412-425)	PREVENAR® 13V (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 = título de la media geométrica; 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® 13V +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® 13V+QIV/placebo – placebo+QIV/ PREVENAR® 13 V).

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. El criterio de no inferioridad se demostraba 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 no inferioridad se demostraba para cada una de las 4 cepas de QIV después de que PREVENAR® 13V se administrara de forma concomitante con QIV en comparación con QIV administrado solo (Tabla 18).

Tabla 18. GMT de HAI 1 mes después de PREVENAR® 13V con QIV y Placebo con QIV

Cepa	PREVENAR® 13V +QIV	Placebo+QIV	Comparación de vacunas	
	na =427	na=430	Proporción ^c	(IC del 95% ^d)
	GMT ^b	GMT ^b		
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/Massachusett	45	43	1,0	(0,90, 1,21)

Abreviaturas: GMT = título de la media geométrica; 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 específica. La proporción de GMT (Prevenar® 13 valente + QIV/placebo con respecto a placebo+QIV/ PREVENAR® 13V) 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® 13V +QIV/placebo – placebo+QIV/ PREVENAR® 13V).

6. CONTRAINDICACIONES

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

No se recomienda su uso en mujeres embarazadas ni en pacientes con infecciones activas.

7. PRECAUCIONES GENERALES

Como con todas las vacunas inyectables, siempre se debe disponer de tratamiento y supervisión médica en caso de un evento anafiláctico raro después de la administración de la vacuna (ver sección reacciones secundarias y adversas).

La administración de PREVENAR® 13V debe posponerse en personas que padezcan enfermedades febriles agudas severas.

Al igual que cualquier inyección intramuscular, PREVENAR® 13V se debe administrar con precaución a los lactantes, niños y adultos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación o los que están recibiendo tratamiento anticoagulante.

PREVENAR® 13V sólo protegerá contra los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* incluidos en la vacuna, y no protegerá contra otros microorganismos que causen enfermedad invasiva, neumonía u otitis media.

Como con cualquier vacuna, PREVENAR® 13V puede no proteger a todas las personas que están recibiendo la vacuna de la enfermedad neumocócica.

No hay datos de seguridad e inmunogenicidad de PREVENAR® 13V disponibles para personas con inmunocompromisos (por ejemplo, personas con neoplasias malignas o síndrome nefrótico) y la vacuna se debe de considerar de forma individual.

Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad

Datos limitados han demostrado que la vacuna neumocócica heptavalente conjugada (serie primaria de 3 dosis) induce una respuesta inmunológica aceptable en lactantes con enfermedad de células falciformes con un perfil de seguridad similar al observado en los grupos de riesgo no alto.

El uso de la vacuna neumocócica conjugada no sustituye el uso de la vacuna PPV23 en niños ≥ 24 meses de edad con enfermedad de células falciformes, asplenia, infección por VIH, enfermedades crónicas o que están inmunocomprometidos. No hay datos disponibles sobre la vacunación secuencial con PREVENAR® 13V seguida de la vacuna neumocócica polisacárida 23-valente; los datos sobre la vacunación secuencial con la vacuna neumocócica heptavalente conjugada seguida de la vacuna PPV23 son limitados.

Como con todas las vacunas pediátricas inyectables, debe considerarse el riesgo potencial de apnea cuando se administra la serie primaria de inmunización a lactantes prematuros. Debe considerarse la necesidad de monitorear por lo menos 48 horas después de la vacunación en el caso de lactantes muy prematuros (nacidos ≤ 30 semanas de gestación) que se mantienen hospitalizados en el momento de la administración recomendada.

En este grupo de lactantes no se debe aplazar o retrasar la vacunación, ya que a ellos les proporciona un alto beneficio.

Cuando PREVENAR® 13V se administra de manera concomitante con Infanrix hexa (DTaP-HBV-IPV/Hib), las tasas de reacciones febriles son similares a aquellas observadas con la administración concomitante de la vacuna neumocócica 7-valente e Infanrix hexa (ver sección reacciones secundarias y adversas).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

PREVENAR® 13V tiene un efecto nulo o insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo algunos de los efectos mencionados en la sección reacciones secundarias y adversas pueden afectar temporalmente la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

No se ha determinado la seguridad durante el embarazo.

Lactancia

No se ha determinado la seguridad durante la lactancia.

Se desconoce si los antígenos de la vacuna o anticuerpos se excretan en la leche humana.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad

En un estudio clínico (0887X-100811) con una vacuna heptavalente neumocócica administrada en lactantes a los 2, 3 y 4 meses de edad, se informó fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ en tasas superiores de lactantes que recibieron la vacuna heptavalente neumocócica conjugada de forma concomitante con Infanrix hexa (28.3% a 42.3%) que en lactantes que recibieron Infanrix Hexa en monoterapia (15.6% a 23.1%). Después de una dosis de refuerzo entre los 12 a 15 meses de vida, la tasa de fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ fue del 50.0% en lactantes que recibieron la vacuna heptavalente neumocócica conjugada e Infanrix hexa al mismo tiempo en comparación al 33.6% en los lactantes que recibieron Infanrix hexa en monoterapia. Estas reacciones fueron principalmente moderadas (menor o igual a 39°C) y transitorias.

Información adicional en poblaciones especiales

Niños y adolescentes con enfermedad de células falciformes, infección por VIH o un trasplante de células hematopoyéticas tuvieron frecuencias similares de reacciones adversas a las de niños y adolescentes de 2-17 años de edad, excepto que los dolores de cabeza, vómito, diarrea, pirexia, fatiga, artralgia y mialgia fueron muy comunes.

Adultos de 18 años de edad y mayores

Una tendencia a menor frecuencia de reacciones adversas fue asociada con incremento en la edad; adultos >65 años de edad (sin importar si tienen estatus de vacunación neumocócica previa) reportaron menos reacciones adversas que los adultos jóvenes, con reacciones adversas generalmente más comunes en adultos de 18-29 años de edad.

En general, las categorías de frecuencias fueron similares en adultos de 19-49 años de edad comparados con adultos >50 años de edad, con excepción de vómito, el cual fue muy común ($\geq 1/10$) en adultos de 18-49 años de edad y común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) en adultos >50 años de edad.

Información adicional en poblaciones especiales

Adultos con infección por VIH tuvieron frecuencias similares de reacciones adversas a las de los adultos de 50 años de edad o mayores, excepto que fiebre y vómito fueron muy comunes y náusea fue común.

Adultos con trasplante de células hematopoyéticas tienen frecuencias similares de reacciones adversas a las de los adultos de 18 años de edad y mayores, excepto que fiebre y vómito fueron muy comunes.

Reacciones adversas de estudios clínicos con PREVENAR® 13V

Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años

Esos datos son de estudios clínicos en los que se administró PREVENAR® 13V simultáneamente con otras vacunas infantiles de rutina.

Tabla de reacciones adversas				
Clase de órganos y sistemas	Muy Común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 a < 1/10	Poco común ≥ 1/1 000 a <1/100	Rara ≥ 1/10 000 a <1/1 000
Trastornos del sistema inmunológico				Reacción de hipersensibilidad incluyendo edema facial, disnea, broncoespasmo
Trastornos de metabolismo y alimentación	Disminución del apetito			
Trastornos psiquiátricos	Irritabilidad		Llanto	
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia/aumento del sueño, sueño agitado/disminución del sueño		Crisis convulsivas (incluyendo crisis convulsivas febriles)	Episodios hipotonicos-hiporesponsivos
Trastornos gastrointestinales		Diarrea; vómito		
Trastornos en piel y tejido subcutáneo		Erupción cutánea	Urticaria o erupción tipo urticaria	
Trastornos generales y condiciones en sitios de administración	Fiebre; eritema en el sitio de vacunación, induración/inflamación o dolor/dolor a la palpación; Eritema en el sitio de la vacunación o induración/inflamación 2.5 cm – 7.0 cm (después de la dosis de lactante mayor y en niños mayores [edades de 2 a 5 años]).	Fiebre de más de 39° C; eritema en el sitio de vacunación o induración/inflamación de 2.5 cm - 7.0 cm (después de la serie para lactantes); dolor/dolor a la palpación en el sitio de la vacunación que interfiere con el	Induración/inflamación o eritema en el sitio de la vacunación de más de 7.0 cm	

Tabla de reacciones adversas				
Clase de órganos y sistemas	Muy Común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 a < 1/10	Poco común ≥ 1/1 000 a <1/100	Rara ≥ 1/10 000 a <1/1 000
		movimiento		

Niños y adolescentes de 5 a 17 años

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

Tabla de reacciones adversas		
Clase de órganos y sistemas	Muy Común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 a < 1/10
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito	
Alteraciones psiquiátricas	Irritabilidad	
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia/aumento en el sueño, sueño inquieto/disminución del sueño	<i>Cefalea</i>
Trastornos gastrointestinales		Diarrea; vómito
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción; urticaria o erupción parecida a urticaria
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Cualquier eritema induración/inflamación o dolor/sensibilidad a la palpación (incluida la limitación de la movilidad) en el sitio de la vacunación	Fiebre

Otros eventos adversos observados en otros grupos de edad también pueden ser aplicables a este grupo de edad pero debido al reducido tamaño de la muestra en este estudio (6096A1 - 3011), no se observaron.

Adultos de 18 años de edad y mayores

Tabla de reacciones adversas			
Clase de órganos y sistemas	Muy Común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 a < 1/10	Poco común ≥ 1/1 000 a <1/100
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción de hipersensibilidad incluyendo edema facial, disnea, broncoespasmo
Trastornos del metabolismo y de la alimentación	Disminución del apetito		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea; vómito (en adultos mayores de 18-49 años de edad)	Vómito (en adultos de 50 años de edad o mayores)	Náusea
Trastornos en piel y tejido subcutáneo	Erupción cutánea		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor articular generalizado nuevo/exacerbado; dolor muscular generalizado nuevo/exacerbado		
Trastornos generales y condiciones en sitios de administración	Escalofríos, fatiga; eritema en el sitio de vacunación, induración/inflamación en el sitio de vacunación, dolor/sensibilidad a la palpación en el sitio de vacunación; limitación de la movilidad del brazo	Fiebre	Linfadenopatía localizada en la región del sitio de la vacunación

En general, no se observaron diferencias significativas en las frecuencias de las reacciones adversas si PREVENAR[®] 13V se administraba a adultos prevacunados con PPSV23 o adultos no vacunados con PPSV23. Las categorías de frecuencia de todas las reacciones adversas de adultos de 50 a 64 años de edad y adultos ≥ 65 años de edad fueron similares.

Reacciones Adversas Solicitadas en Estudios de Adultos con PREVENAR[®] 13V y VTI

Las frecuencias de las reacciones locales en adultos de 50 a 59 años y en adultos de ≥ 65 años fueron similares después de administrar PREVENAR[®] 13V con VTI en comparación con PREVENAR[®] 13V administrada sola.

Se observó una frecuencia más alta en algunas reacciones sistémicas solicitadas cuando PREVENAR[®] 13V se administró concomitantemente con VTI en comparación con VTI administrada sola (dolor de cabeza, escalofríos, erupción cutánea, disminución del apetito, dolor muscular y articular) o PREVENAR[®] 13V administrada sola (cefalea, fatiga, escalofríos, disminución del apetito y dolor articular).

Reacciones Adversas a partir de la Experiencia Postcomercialización con PREVENAR[®] 13V

35 de 44

Aunque las siguientes reacciones adversas al fármaco no se observaron en los estudios clínicos, estos se consideran reacciones adversas de PREVENAR® 13V ya que han sido reportados en la experiencia postcomercialización.

Debido a que estas reacciones han sido derivadas de reportes espontáneos, la frecuencia no ha sido determinada por lo que se consideran como desconocidas.

Tabla de Reacciones Adversas	
Clase de órganos y sistemas	Reacción adversa. Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)*
<i>Transtornos sanguíneos y del sistema linfático</i>	
	Linfadenopatía localizada en el sitio de la vacunación
<i>Desordenes del sistema inmunológico</i>	
	Reacción anafiláctica/anafilactoide incluso choque anafiláctico
<i>Transtornos en piel y tejido subcutáneo</i>	
	Edema angioneurótico; eritema multiforme.
<i>Transtornos generales y condiciones en el sitio de administración</i>	
	Dermatitis en el sitio de vacunación; urticaria en el sitio de vacunación: prurito en el sitio de vacunación.
*RAM (Reacción adversa al medicamento) identificada con posterioridad a la comercialización	

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Diferentes vacunas inyectables siempre se deben administrarse en diferentes sitios de vacunación.

Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad

PREVENAR® 13V puede administrarse con cualquiera de los siguientes antígenos de vacunas, ya sea como vacunas monovalentes o combinadas: difteria, tétanos, pertussis acelular o de célula completa, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielitis inactivada, hepatitis A, hepatitis B, meningococo del serogrupo C, sarampión, parotiditis, rubéola, varicela y rotavirus.

PREVENAR® 13V también se puede administrar de forma concomitante entre los 12 y 23 meses de edad con la vacuna polisacárida antimeningocócica conjugada con toxoide tetánico contra los serogrupos A, C, W e Y.

Los datos provenientes de un estudio clínico de postcomercialización, que evalúa el impacto de uso profiláctico de antipiréticos en la respuesta inmunológica a PREVENAR® 13V sugieren que la administración concomitante de paracetamol podría reducir la respuesta inmunológica a PREVENAR® 13V después de la serie en lactantes. Las respuestas a 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 existen datos sobre la administración concomitante de PREVENAR® 13V con la vacuna del virus del papiloma humano (VPH), la vacuna conjugada de proteína meningocócica (MCV4) y la vacuna contra tétanos, difteria y pertusis acelular (Tdap).

Adultos de 18 a 49 años de edad

Actualmente no hay datos disponibles referentes al uso concomitante con otras vacunas.

Adultos de 50 años y mayores

PREVENAR® 13V puede administrarse concomitantemente con la vacuna trivalente o cuadrivalente inactivada (TIV o QIV por sus siglas en inglés) contra la influenza (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

No se dispone de datos hasta la fecha.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Un estudio de toxicidad en conejos con dosis intramuscular repetidas (5 dosis IM) de PREVENAR® 13V generó respuestas de anticuerpos contra serotipos específicos y no demostró ningún evento adverso local o sistémico significativo. Además, no se observaron manifestaciones adversas significativas en un estudio de tolerancia local a una sola dosis IM en conejos.

En estudios de seguridad farmacológica con dosis subcutánea (SC) única de PREVENAR® 13V en ratas o monos, no hubo efectos en el sistema nervioso central, aparato respiratorio o cardiovascular. En estudios de toxicidad con dosis repetidas (7 dosis SC) en ratas y monos, no se observaron eventos adversos significativos. Además, en un estudio de toxicidad con dosis repetidas (5 dosis SC) en ratas jóvenes, no se observaron eventos adversos significativos.

Un estudio de toxicidad reproductiva en conejos hembra demostró que la administración por vía IM de PREVENAR® 13V antes de aparearse y durante la gestación no afectada la fertilidad, el desarrollo del embrión o feto, ni el desarrollo postnatal.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Sólo para uso intramuscular.

La dosis es de 0.5 mL administrada por vía intramuscular, con cuidado para evitar la inyección en los nervios y vasos sanguíneos. La vacuna no debe inyectarse en el área de los glúteos. No se administre PREVENAR® 13V por vía intravascular.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de PREVENAR® 13V en niños menores de 6 semanas de edad.

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

Se recomienda que los lactantes que reciban una primera dosis de PREVENAR® 13V completen el ciclo de vacunación con PREVENAR® 13V.

Esquema de vacunación

Los siguientes son esquemas representativos de la posología. La posología puede variar localmente

Inmunización primaria

Para lactantes, la serie de vacunación de PREVENAR® 13V consiste de 3 dosis, cada una de 0.5 mL, en intervalos de aproximadamente 2 meses, seguidas de una cuarta dosis de 0.5 mL entre los 12 y 15 meses de edad. Se acostumbra administrar la primera dosis a los 2 meses de edad, pero se puede aplicar desde las 6 semanas de edad. El intervalo de dosificación recomendado es de 4 - 8 semanas. La cuarta dosis (refuerzo) debe administrarse aproximadamente entre los 12 y 15 meses de edad, y por lo menos 2 meses después de la tercera dosis.

Esquema de Vacunación de Rutina de PREVENAR® 13V para Lactantes Menores y Lactantes Mayores				
Dosis	Dosis 1* †	Dosis 2†	Dosis 3†	Dosis 4 ¹
Edad de administración	2 meses	4 meses	6 meses	12-15 meses
* La dosis 1 se puede administrar desde las 6 semanas de edad. † El intervalo de dosificación recomendado es de 4 - 8 semanas. ¹ Se debe administrar la cuarta dosis, entre los 12 y 15 meses de edad, y al menos 2 meses después de la tercera dosis.				

Alternativamente, cuando PREVENAR® 13V es parte del programa de inmunización de rutina, puede considerarse un esquema de 3 dosis. La primera dosis puede administrarse a los 2 meses, con una segunda dosis 2 meses después, y una tercera dosis (refuerzo) es recomendada entre los 11 – 15 meses de edad (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

Esquema de PREVENAR® 13V para lactantes prematuros (<37 semanas de gestación)

En lactantes prematuros, la serie de inmunización recomendada consta de 4 dosis de 0.5 mL cada una. El esquema de dosis primario para lactantes se compone de tres dosis, la primera de las cuales se administrará a los 2 meses de vida y con un intervalo mínimo de 1 mes entre las dosis. La primera dosis puede administrarse a partir de las 6 semanas de edad. Se recomienda aplicar la cuarta dosis (refuerzo) a aproximadamente los 12 meses de edad.

Para niños mayores a la edad establecida para el esquema de rutina para lactantes, aplica el siguiente esquema de PREVENAR® 13V:

Esquema de PREVENAR® 13V para niños ≥ 7 meses de edad a 5 años de edad (antes del sexto cumpleaños) que no han sido vacunados	
Edad de 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 con una diferencia de por lo menos 4 semanas, la tercera dosis después del primer cumpleaños, separada de la segunda dosis por lo menos 2 meses.	

†2 dosis con una diferencia de por lo menos 2 meses.

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

PREVENAR® 13V contiene los mismos 7 serotipos que contiene la vacuna neumocócica heptavalente conjugada y se fabrica con base en la misma tecnología conjugada usando la misma proteína transportadora CRM₁₉₇. Los niños que han comenzado la inmunización con la vacuna neumocócica heptavalente conjugada pueden finalizar la inmunización cambiando a PREVENAR® 13V en cualquier punto del esquema. En estudios clínicos, los perfiles de inmunogenicidad y seguridad fueron comparables. Los niños de 15 meses a 5 años de edad quienes están considerados completamente inmunizados, o con cualquier esquema incompleto con la vacuna neumocócica heptavalente conjugada pueden recibir 1 dosis de PREVENAR® 13V para obtener respuestas inmunes a los 6 serotipos adicionales. La captura de dosis de PREVENAR® 13V (suplemento) debe ser administrada con un intervalo de al menos 8 semanas después de la cuarta dosis de la vacuna conjugada neumocócica heptavalente. Para asegurar una protección adecuada contra los 13 serotipos, los niños de 15 - 23 meses de edad que recibieron sólo una dosis de la vacuna conjugada neumocócica heptavalente antes de los 12 meses de edad, deben recibir 2 dosis de PREVENAR® 13V con cuando menos 2 meses de diferencia y dejar pasar cuando menos 2 meses después de la primera dosis.

Programa de PREVENAR® 13V para Niños de 12 Meses a 5 Años de Edad Vacunados de Manera Incompleta con PREVENAR® 13V:

Para niños de 7 meses a 5 años de edad que no han recibido una dosis previa de PREVENAR® 13V, vea el Programa de Vacunas para Niños No Previamente Vacunados ≥ 7 Meses de edad a 5 años de edad (antes del sexto cumpleaños).

Los niños que son considerados como vacunados con PREVENAR® 13V incompletamente son niños que han recibido 3 o menos dosis de PREVENAR® 13V antes de los 12 meses de edad y ninguna dosis de PREVENAR® 13V después de los 12 meses de edad o niños que no completaron el programa de vacunas recomendado para niños previamente no vacunados apropiadamente de acuerdo a su edad.

Para niños de 12 meses a 5 años de edad con cualquier programa incompleto de PREVENAR® 13V, aplica el siguiente programa para completar el esquema de inmunización de PREVENAR® 13V:

Programa de Vacunas para Niños de 12 meses a 5 años de edad Vacunados incompletamente con PREVENAR® 13V		
Edad actual (meses)	Antecedentes de vacunación con PREVENAR® 13V	Número Total de Dosis con 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†

* Dos dosis con cuando menos 2 meses de diferencia y al menos 2 meses después de la primera dosis.
 † Cuando menos 2 meses después de la dosis previa.

Las respuestas inmunes inducidas por este programa de PREVENAR[®] 13V, pueden dar como resultado menores concentraciones de anticuerpos en comparación con las concentraciones de anticuerpos después de 4 dosis de PREVENAR[®] 13V (administradas a los 2, 4, 6 y 12 a 15 meses).

La inmunidad protectora para los 6 nuevos serotipos de PREVENAR[®] 13V requiere una dosificación adecuada para la edad como se describe anteriormente.

Programa de PREVENAR[®] 13V para Niños entre 24 Meses y 17 Años de Edad

Los niños que tienen entre 24 meses a 5 años de edad y los niños de 6 años a 17 años de edad pueden recibir dosis únicas de PREVENAR[®] 13V hayan o no sido vacunados previamente con una o más dosis de vacuna neumocócica conjugada 7-valente. Si se administró previamente la vacuna neumocócica conjugada 7-valente, entonces deberán transcurrir al menos 8 meses antes de recibir PREVENAR[®] 13V.

En niños entre 5 y <10 años de edad que recibieron una dosis única de PREVENAR[®] 13V, no hubo diferencias en las concentraciones de anticuerpos en comparación con las concentraciones de anticuerpos luego de la cuarta dosis de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente o PREVENAR[®] 13V. En niños entre 10 y 17 años de edad, las respuestas funcionales de anticuerpos fueron comparables con aquellas en el grupo de 5 a <10 años de edad que recibieron una dosis única de PREVENAR[®] 13V.

Adultos de 18 años de edad y mayores

PREVENAR[®] 13V se debe administrar como dosis única a adultos de 18 años y mayores incluyendo aquellos que ya han sido vacunados con una vacuna neumocócica polisacárida.

No se ha establecido la necesidad de revacunación con una dosis posterior de PREVENAR[®] 13V.

Población geriátrica

Se ha demostrado que PREVENAR[®] 13V es seguro e inmunogénico en la población geriátrica (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

De los 48 806 adultos en 7 estudios (6115A1-004, 6115A1-3005, 6115A1-3010, 6115A1-3000, 6115A1-3001, 6115A1-3008, 6115A1-3006) del programa de desarrollo clínico que recibieron PREVENAR[®] 13V, 30.793 (63.1%) tenían 65-74 años de edad y 14.498 (29.7%) tenían 75 años de edad o más. No se observaron diferencias importantes desde el punto de vista clínico en la seguridad ni en la inmunogenicidad entre los individuos de 65- 74 años de edad y los individuos mayores de 75 años.

Poblaciones Especiales

Los individuos que puedan tener mayor riesgo de contraer una infección neumocócica (p. ej., los individuos con la enfermedad de células falciformes o infección por VIH), incluso los que fueron previamente vacunados con 1 o más dosis de una vacuna neumocócica 23-valente polisacárida (PPSV23), pueden recibir al menos 1 dosis de PREVENAR[®] 13V.

En individuos con un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), la serie de inmunización recomendada consta de 4 dosis de PREVENAR[®] 13V, cada una de 0.5 mL. La serie primaria consta de 3 dosis. La primera dosis se le da entre 3 a 6 meses después del TCMH y se

debe respetar un intervalo de al menos 1 mes entre dosis. Se recomienda una dosis de refuerzo 6 meses después de la tercera dosis (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

MANIPULACIÓN

PREVENAR[®] 13V es una suspensión que contiene un adyuvante. La vacuna se debe agitar bien para obtener una suspensión blanca y homogénea antes de expulsar el aire de la jeringa, y se debe inspeccionar visualmente para detectar cualquier partícula y/o variación del aspecto físico antes de administrarla. No se use si el contenido tiene otro aspecto.

La vacuna no se puede mezclar con otras vacunas/productos en la misma jeringa.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL

La sobredosis con PREVENAR[®] 13V es improbable debido a su presentación como jeringa prellenada. Sin embargo, se han reportado casos de sobredosis con PREVENAR[®] 13V definidas como dosis subsecuentes administradas antes de lo recomendado en lactantes y en niños. En general, las reacciones adversas reportadas con sobredosis coinciden con las que se han reportado con dosis administradas en los esquemas recomendados de PREVENAR[®] 13V.

15. PRESENTACIONES

Caja con una jeringa prellenada con 0.5 mL (1 dosis) y aguja.
Caja con 10 jeringas prellenadas con 0.5 mL (10 dosis) y 10 agujas.

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese en el empaque original en refrigeración a una temperatura de +2°C a +8°C. (Fuera del congelador)
No se debe congelar. Deseche si la vacuna se ha congelado.
Almacénese en su envase original.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Dosis: la que el médico señale
No se deje al alcance de los niños
Su venta requiere receta médica
Literatura exclusiva para médicos.
Vía de administración: intramuscular. No administrar en el glúteo
Almacenar en el envase original
Si no se administra todo el producto deséchese el sobrante
No se administre durante el embarazo y la lactancia

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com
ó a la línea Pfizer 01800 401 2002.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.,
Km. 63 Carretera México Toluca,
Zona Industrial, C.P. 50140,
Toluca, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 234M2009 SSA IV
® Marca Registrada

Clave de IPP: 183300415J0005
Fecha de aprobación: 22-May-2018

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Ariadna Herrera
Fecha de elaboración:	11/DIC/17
PCO que revisó:	Daniel Lizarraga
Fecha de revisión:	10Ene2018
Médico que revisó :	Ana Gabriela Grajales Beltrán
Fecha de revisión:	Fecha de revisión médica (19/DIC/2017))
Referencia:	CDS DD/MMM/YY
Motivo y descripción del cambio:	Actualización de CDS (Describir brevemente el cambio)

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Prevenar® 13V

Vacuna conjugada neumocócica 13-valente
Suspensión

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Prevenar® 13V

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Vacuna conjugada neumocócica 13-valente (conjugado proteína diftérica CRM₁₉₇).

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Suspensión

1 dosis contiene polisacáridos capsulares de <i>Streptococcus pneumoniae</i> serotipos:	
1*, 3*, 4*, 5*, 6A*, 7F*, 9V*, 14*, 18C*, 19A*, 19F*, 23F*	2.2 µg de cada uno
6B*	4.4 µg
Proteína de difteria CRM ₁₉₇	32 µg
Vehículo cbp.	0.5 mL

*Conjugado a la proteína portadora CRM₁₉₇ y adsorbido en fosfato de aluminio (0.125 mg de aluminio).

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

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

Para niños y adolescentes de 5 a 17 años, la vacuna neumocócica 13-valente conjugada está indicada para la prevención de enfermedad neumocócica (incluyendo neumonía, enfermedad invasora y otitis media) causadas por *Streptococcus pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F, indicada especialmente en adolescentes con riesgo.

La vacuna neumocócica 13-valente conjugada está indicada para la prevención de enfermedad neumocócica (incluyendo neumonía y enfermedad invasora) causada por *Streptococcus pneumoniae* serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F en adultos de 18 a 49 años con uno o más factores de riesgo.

Para adultos de 50 años de edad y mayores, la vacuna neumocócica 13-valente conjugada está indicada para la prevención de enfermedad neumocócica (incluyendo neumonía y enfermedad invasora) causada por *Streptococcus pneumoniae* serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F.

5. CONTRAINDICACIONES

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

No se recomienda su uso en mujeres embarazadas ni en pacientes con infecciones activas.

6. PRECAUCIONES GENERALES

Como con todas las vacunas inyectables, siempre se debe disponer de tratamiento y supervisión médica en caso de un evento anafiláctico raro después de la administración de la vacuna (ver sección reacciones secundarias y adversas).

La administración de PREVENAR® 13V debe posponerse en personas que padezcan enfermedades febriles agudas severas.

Al igual que cualquier inyección intramuscular, PREVENAR® 13V se debe administrar con precaución a los lactantes, niños y adultos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación o los que están recibiendo tratamiento anticoagulante.

PREVENAR® 13V sólo protegerá contra los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* incluidos en la vacuna, y no protegerá contra otros microorganismos que causen enfermedad invasiva, neumonía u otitis media.

Como con cualquier vacuna, PREVENAR® 13V puede no proteger a todas las personas que están recibiendo la vacuna de la enfermedad neumocócica.

No hay datos de seguridad e inmunogenicidad de PREVENAR® 13V disponibles para personas con inmunocompromisos (por ejemplo, personas con neoplasias malignas o síndrome nefrótico) y la vacuna se debe de considerar de forma individual.

Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad

Datos limitados han demostrado que la vacuna neumocócica heptavalente conjugada (serie primaria de 3 dosis) induce una respuesta inmunológica aceptable en lactantes con enfermedad de células falciformes con un perfil de seguridad similar al observado en los grupos de riesgo no alto.

El uso de la vacuna neumocócica conjugada no sustituye el uso de la vacuna PPV23 en niños ≥ 24 meses de edad con enfermedad de células falciformes, asplenia, infección por VIH, enfermedades crónicas o que están inmunocomprometidos. No hay datos disponibles sobre la vacunación secuencial con PREVENAR® 13V seguida de la vacuna neumocócica polisacárida 23-valente; los datos sobre la vacunación secuencial con la vacuna neumocócica heptavalente conjugada seguida de la vacuna PPV23 son limitados.

Como con todas las vacunas pediátricas inyectables, debe considerarse el riesgo potencial de apnea cuando se administra la serie primaria de inmunización a lactantes prematuros. Debe considerarse la necesidad de monitorear por lo menos 48 horas después de la vacunación en el caso de lactantes muy prematuros (nacidos ≤ 30 semanas de gestación) que se mantienen hospitalizados en el momento de la administración recomendada.

En este grupo de lactantes no se debe aplazar o retrasar la vacunación, ya que a ellos les proporciona un alto beneficio.

Cuando PREVENAR® 13V se administra de manera concomitante con Infanrix hexa (DTaP-HBV-IPV/Hib), las tasas de reacciones febriles son similares a aquellas observadas con la administración concomitante de la vacuna neumocócica 7-valente e Infanrix hexa (ver sección reacciones secundarias y adversas).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

PREVENAR® 13V tiene un efecto nulo o insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo algunos de los efectos mencionados en la sección reacciones secundarias y adversas pueden afectar temporalmente la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

No se ha determinado la seguridad durante el embarazo.

Lactancia

No se ha determinado la seguridad durante la lactancia.

Se desconoce si los antígenos de la vacuna o anticuerpos se excretan en la leche humana.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad

En un estudio clínico (0887X-100811) con una vacuna heptavalente neumocócica administrada en lactantes a los 2, 3 y 4 meses de edad, se informó fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ en tasas superiores de lactantes que recibieron la vacuna heptavalente neumocócica conjugada de forma concomitante con Infanrix hexa (28.3% a 42.3%) que en lactantes que recibieron Infanrix Hexa en monoterapia (15.6% a 23.1%). Después de una dosis de refuerzo entre los 12 a 15 meses de vida, la tasa de fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ fue del 50.0% en lactantes que recibieron la vacuna heptavalente neumocócica conjugada e Infanrix hexa al mismo tiempo en comparación al 33.6% en los lactantes que recibieron Infanrix hexa en monoterapia. Estas reacciones fueron principalmente moderadas (menor o igual a 39°C) y transitorias.

Información adicional en poblaciones especiales

Niños y adolescentes con enfermedad de células falciformes, infección por VIH o un trasplante de células hematopoyéticas tuvieron frecuencias similares de reacciones adversas a las de niños y adolescentes de 2-17 años de edad, excepto que los dolores de cabeza, vómito, diarrea, pirexia, fatiga, artralgia y mialgia fueron muy comunes.

Adultos de 18 años de edad y mayores

Una tendencia a menor frecuencia de reacciones adversas fue asociada con incremento en la edad; adultos >65 años de edad (sin importar si tienen estatus de vacunación neumocócica previa) reportaron menos reacciones adversas que los adultos jóvenes, con reacciones adversas generalmente más comunes en adultos de 18-29 años de edad.

En general, las categorías de frecuencias fueron similares en adultos de 19-49 años de edad comparados con adultos >50 años de edad, con excepción de vómito, el cual fue muy común ($\geq 1/10$) en adultos de 18-49 años de edad y común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) en adultos >50 años de edad.

45 de 44

Información adicional en poblaciones especiales

Adultos con infección por VIH tuvieron frecuencias similares de reacciones adversas a las de los adultos de 50 años de edad o mayores, excepto que fiebre y vómito fueron muy comunes y náusea fue común.

Adultos con trasplante de células hematopoyéticas tienen frecuencias similares de reacciones adversas a las de los adultos de 18 años de edad y mayores, excepto que fiebre y vómito fueron muy comunes.

Reacciones adversas de estudios clínicos con PREVENAR® 13V

Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años

Esos datos son de estudios clínicos en los que se administró PREVENAR® 13V simultáneamente con otras vacunas infantiles de rutina.

Tabla de reacciones adversas				
Clase de órganos y sistemas	Muy Común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 a < 1/10	Poco común ≥ 1/1 000 a <1/100	Rara ≥ 1/10 000 a <1/1 000
Trastornos del sistema inmunológico				Reacción de hipersensibilidad incluyendo edema facial, disnea, broncoespasmo
Trastornos de metabolismo y alimentación	Disminución del apetito			
Trastornos psiquiátricos	Irritabilidad		Llanto	
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia/aumento del sueño, sueño agitado/disminución del sueño		Crisis convulsivas (incluyendo crisis convulsivas febriles)	Episodios hipotonicos-hiporesponsivos
Trastornos gastrointestinales		Diarrea; vómito		
Trastornos en piel y tejido subcutáneo		Erupción cutánea	Urticaria o erupción tipo urticaria	
Trastornos generales y condiciones en sitios de administración	Fiebre; eritema en el sitio de vacunación, induración/inflamación o dolor/dolor a la palpación; Eritema en el sitio de la vacunación o	Fiebre de más de 39° C; eritema en el sitio de vacunación o induración/inflamación de 2.5 cm - 7.0 cm (después	Induración/inflamación o eritema en el sitio de la vacunación de más de 7.0 cm	

Tabla de reacciones adversas				
Clase de órganos y sistemas	Muy Común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 a < 1/10	Poco común ≥ 1/1 000 a <1/100	Rara ≥ 1/10 000 a <1/1 000
	induración/inflamación 2.5 cm – 7.0 cm (después de la dosis de lactante mayor y en niños mayores [edades de 2 a 5 años]).	de la serie para lactantes); dolor/dolor a la palpación en el sitio de la vacunación que interfiere con el movimiento		

Niños y adolescentes de 5 a 17 años

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

Tabla de reacciones adversas		
Clase de órganos y sistemas	Muy Común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 a < 1/10
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito	
Alteraciones psiquiátricas	Irritabilidad	
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia/aumento en el sueño, sueño inquieto/disminución del sueño	<i>Cefalea</i>
Trastornos gastrointestinales		Diarrea; vómito
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción; urticaria o erupción parecida a urticaria
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Cualquier eritema induración/inflamación o dolor/sensibilidad a la palpación (incluida la limitación de la movilidad) en el sitio de la vacunación	Fiebre

Otros eventos adversos observados en otros grupos de edad también pueden ser aplicables a este grupo de edad pero debido al reducido tamaño de la muestra en este estudio (6096A1 - 3011), no se observaron.

Adultos de 18 años de edad y mayores

Tabla de reacciones adversas			
Clase de órganos y sistemas	Muy Común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 a < 1/10	Poco común ≥ 1/1 000 a <1/100
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción de hipersensibilidad incluyendo edema facial, disnea, broncoespasmo
Trastornos del metabolismo y de la alimentación	Disminución del apetito		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea; vómito (en adultos mayores de 18-49 años de edad)	Vómito (en adultos de 50 años de edad o mayores)	Náusea
Trastornos en piel y tejido subcutáneo	Erupción cutánea		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor articular generalizado nuevo/exacerbado; dolor muscular generalizado nuevo/exacerbado		
Trastornos generales y condiciones en sitios de administración	Escalofríos, fatiga; eritema en el sitio de vacunación, induración/inflamación en el sitio de vacunación, dolor/sensibilidad a la palpación en el sitio de vacunación; limitación de la movilidad del brazo	Fiebre	Linfadenopatía localizada en la región del sitio de la vacunación

En general, no se observaron diferencias significativas en las frecuencias de las reacciones adversas si PREVENAR® 13V se administraba a adultos prevacunados con PPSV23 o adultos no vacunados con PPSV23. Las categorías de frecuencia de todas las reacciones adversas de adultos de 50 a 64 años de edad y adultos ≥ 65 años de edad fueron similares.

Reacciones Adversas Solicitadas en Estudios de Adultos con PREVENAR® 13V y VTI

Las frecuencias de las reacciones locales en adultos de 50 a 59 años y en adultos de ≥ 65 años fueron similares después de administrar PREVENAR® 13V con VTI en comparación con PREVENAR® 13V administrada sola.

Se observó una frecuencia más alta en algunas reacciones sistémicas solicitadas cuando PREVENAR® 13V se administró concomitantemente con VTI en comparación con VTI administrada sola (dolor de cabeza, escalofríos, erupción cutánea, disminución del apetito, dolor muscular y articular) o PREVENAR® 13V administrada sola (cefalea, fatiga, escalofríos, disminución del apetito y dolor articular).

Reacciones Adversas a partir de la Experiencia Postcomercialización con PREVENAR® 13V

Aunque las siguientes reacciones adversas al fármaco no se observaron en los estudios clínicos, estos se consideran reacciones adversas de PREVENAR® 13V ya que han sido reportados en la experiencia postcomercialización.

Debido a que estas reacciones han sido derivadas de reportes espontáneos, la frecuencia no ha sido determinada por lo que se consideran como desconocidas.

Tabla de Reacciones Adversas	
Clase de órganos y sistemas	Reacción adversa. Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)*
<i>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</i>	
	Linfadenopatía localizada en el sitio de la vacunación
<i>Desordenes del sistema inmunológico</i>	
	Reacción anafiláctica/anafilactoide incluso choque anafiláctico
<i>Trastornos en piel y tejido subcutáneo</i>	
	Edema angioneurótico; eritema multiforme.
<i>Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración</i>	
	Dermatitis en el sitio de vacunación; urticaria en el sitio de vacunación: prurito en el sitio de vacunación.
*RAM (Reacción adversa al medicamento) identificada con posterioridad a la comercialización	

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Diferentes vacunas inyectables siempre se deben administrarse en diferentes sitios de vacunación.

Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad

PREVENAR® 13V puede administrarse con cualquiera de los siguientes antígenos de vacunas, ya sea como vacunas monovalentes o combinadas: difteria, tétanos, pertussis acelular o de célula completa, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomiелitis inactivada, hepatitis A, hepatitis B, meningococo del serogrupo C, sarampión, parotiditis, rubéola, varicela y rotavirus.

PREVENAR® 13V también se puede administrar de forma concomitante entre los 12 y 23 meses de edad con la vacuna polisacárida antimeningocócica conjugada con toxoide tetánico contra los serogrupos A, C, W e Y.

Los datos provenientes de un estudio clínico de postcomercialización, que evalúa el impacto de uso profiláctico de antipiréticos en la respuesta inmunológica a PREVENAR[®] 13V sugieren que la administración concomitante de paracetamol podría reducir la respuesta inmunológica a PREVENAR[®] 13V después de la serie en lactantes. Las respuestas a 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 existen datos sobre la administración concomitante de PREVENAR[®] 13V con la vacuna del virus del papiloma humano (VPH), la vacuna conjugada de proteína meningocócica (MCV4) y la vacuna contra tétanos, difteria y pertusis acelular (Tdap).

Adultos de 18 a 49 años de edad

Actualmente no hay datos disponibles referentes al uso concomitante con otras vacunas.

Adultos de 50 años y mayores

PREVENAR[®] 13V puede administrarse concomitantemente con la vacuna trivalente o cuadrivalente inactivada (TIV o QIV por sus siglas en inglés) contra la influenza (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Un estudio de toxicidad en conejos con dosis intramuscular repetidas (5 dosis IM) de PREVENAR[®] 13V generó respuestas de anticuerpos contra serotipos específicos y no demostró ningún evento adverso local o sistémico significativo. Además, no se observaron manifestaciones adversas significativas en un estudio de tolerancia local a una sola dosis IM en conejos.

En estudios de seguridad farmacológica con dosis subcutánea (SC) única de PREVENAR[®] 13V en ratas o monos, no hubo efectos en el sistema nervioso central, aparato respiratorio o cardiovascular. En estudios de toxicidad con dosis repetidas (7 dosis SC) en ratas y monos, no se observaron eventos adversos significativos. Además, en un estudio de toxicidad con dosis repetidas (5 dosis SC) en ratas jóvenes, no se observaron eventos adversos significativos.

Un estudio de toxicidad reproductiva en conejos hembra demostró que la administración por vía IM de PREVENAR[®] 13V antes de aparearse y durante la gestación no afectada la fertilidad, el desarrollo del embrión o feto, ni el desarrollo postnatal.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Sólo para uso intramuscular.

La dosis es de 0.5 mL administrada por vía intramuscular, con cuidado para evitar la inyección en los nervios y vasos sanguíneos. La vacuna no debe inyectarse en el área de los glúteos. No se administre PREVENAR[®] 13V por vía intravascular.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de PREVENAR® 13V en niños menores de 6 semanas de edad.

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

Se recomienda que los lactantes que reciban una primera dosis de PREVENAR® 13V completen el ciclo de vacunación con PREVENAR® 13V.

Esquema de vacunación

Los siguientes son esquemas representativos de la posología. La posología puede variar localmente

Inmunización primaria

Para lactantes, la serie de vacunación de PREVENAR® 13V consiste de 3 dosis, cada una de 0.5 mL, en intervalos de aproximadamente 2 meses, seguidas de una cuarta dosis de 0.5 mL entre los 12 y 15 meses de edad. Se acostumbra administrar la primera dosis a los 2 meses de edad, pero se puede aplicar desde las 6 semanas de edad. El intervalo de dosificación recomendado es de 4 - 8 semanas. La cuarta dosis (refuerzo) debe administrarse aproximadamente entre los 12 y 15 meses de edad, y por lo menos 2 meses después de la tercera dosis.

Esquema de Vacunación de Rutina de PREVENAR® 13V para Lactantes Menores y Lactantes Mayores				
Dosis	Dosis 1* †	Dosis 2†	Dosis 3†	Dosis 4 ¹
Edad de administración	2 meses	4 meses	6 meses	12-15 meses
* La dosis 1 se puede administrar desde las 6 semanas de edad. † El intervalo de dosificación recomendado es de 4 - 8 semanas. ¹ Se debe administrar la cuarta dosis, entre los 12 y 15 meses de edad, y al menos 2 meses después de la tercera dosis.				

Alternativamente, cuando PREVENAR® 13V es parte del programa de inmunización de rutina, puede considerarse un esquema de 3 dosis. La primera dosis puede administrarse a los 2 meses, con una segunda dosis 2 meses después, y una tercera dosis (refuerzo) es recomendada entre los 11 – 15 meses de edad (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

Esquema de PREVENAR® 13V para lactantes prematuros (<37 semanas de gestación)

En lactantes prematuros, la serie de inmunización recomendada consta de 4 dosis de 0.5 mL cada una. El esquema de dosis primario para lactantes se compone de tres dosis, la primera de las cuales se administrará a los 2 meses de vida y con un intervalo mínimo de 1 mes entre las dosis. La primera dosis puede administrarse a partir de las 6 semanas de edad. Se recomienda aplicar la cuarta dosis (refuerzo) a aproximadamente los 12 meses de edad.

Para niños mayores a la edad establecida para el esquema de rutina para lactantes, aplica el siguiente esquema de PREVENAR® 13V:

Esquema de PREVENAR® 13V para niños ≥ 7 meses de edad a 5 años de edad (antes del sexto cumpleaños) que no han sido vacunados	
Edad de 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 con una diferencia de por lo menos 4 semanas, la tercera dosis después del primer cumpleaños, separada de la segunda dosis por lo menos 2 meses.	
†2 dosis con una diferencia de por lo menos 2 meses.	

Esquema de PREVENAR[®] 13V para lactantes y niños vacunados previamente con la vacuna neumocócica heptavalente conjugada (serotipos de *Streptococcus pneumoniae* 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F):

PREVENAR[®] 13V contiene los mismos 7 serotipos que contiene la vacuna neumocócica heptavalente conjugada y se fabrica con base en la misma tecnología conjugada usando la misma proteína transportadora CRM₁₉₇. Los niños que han comenzado la inmunización con la vacuna neumocócica heptavalente conjugada pueden finalizar la inmunización cambiando a PREVENAR[®] 13V en cualquier punto del esquema. En estudios clínicos, los perfiles de inmunogenicidad y seguridad fueron comparables. Los niños de 15 meses a 5 años de edad quienes están considerados completamente inmunizados, o con cualquier esquema incompleto con la vacuna neumocócica heptavalente conjugada pueden recibir 1 dosis de PREVENAR[®] 13V para obtener respuestas inmunes a los 6 serotipos adicionales. La captura de dosis de PREVENAR[®] 13V (suplemento) debe ser administrada con un intervalo de al menos 8 semanas después de la cuarta dosis de la vacuna conjugada neumocócica heptavalente. Para asegurar una protección adecuada contra los 13 serotipos, los niños de 15 - 23 meses de edad que recibieron sólo una dosis de la vacuna conjugada neumocócica heptavalente antes de los 12 meses de edad, deben recibir 2 dosis de PREVENAR[®] 13V con cuando menos 2 meses de diferencia y dejar pasar cuando menos 2 meses después de la primera dosis.

Programa de PREVENAR[®] 13V para Niños de 12 Meses a 5 Años de Edad Vacunados de Manera Incompleta con PREVENAR[®] 13V:

Para niños de 7 meses a 5 años de edad que no han recibido una dosis previa de PREVENAR[®] 13V, vea el Programa de Vacunas para Niños No Previamente Vacunados ≥ 7 Meses de edad a 5 años de edad (antes del sexto cumpleaños).

Los niños que son considerados como vacunados con PREVENAR[®] 13V incompletamente son niños que han recibido 3 o menos dosis de PREVENAR[®] 13V antes de los 12 meses de edad y ninguna dosis de PREVENAR[®] 13V después de los 12 meses de edad o niños que no completaron el programa de vacunas recomendado para niños previamente no vacunados apropiadamente de acuerdo a su edad.

Para niños de 12 meses a 5 años de edad con cualquier programa incompleto de PREVENAR[®] 13V, aplica el siguiente programa para completar el esquema de inmunización de PREVENAR[®] 13V:

Programa de Vacunas para Niños de 12 meses a 5 años de edad Vacunados incompletamente con PREVENAR [®] 13V		
Edad actual (meses)	Antecedentes de vacunación con PREVENAR [®] 13V	Número Total de Dosis con 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†

* Dos dosis con cuando menos 2 meses de diferencia y al menos 2 meses después de la primera dosis.

† Cuando menos 2 meses después de la dosis previa.

Las respuestas inmunes inducidas por este programa de PREVENAR[®] 13V, pueden dar como resultado menores concentraciones de anticuerpos en comparación con las concentraciones de anticuerpos después de 4 dosis de PREVENAR[®] 13V (administradas a los 2, 4, 6 y 12 a 15 meses).

La inmunidad protectora para los 6 nuevos serotipos de PREVENAR[®] 13V requiere una dosificación adecuada para la edad como se describe anteriormente.

Programa de PREVENAR[®] 13V para Niños entre 24 Meses y 17 Años de Edad

Los niños que tienen entre 24 meses a 5 años de edad y los niños de 6 años a 17 años de edad pueden recibir dosis únicas de PREVENAR[®] 13V hayan o no sido vacunados previamente con una o más dosis de vacuna neumocócica conjugada 7-valente. Si se administró previamente la vacuna neumocócica conjugada 7-valente, entonces deberán transcurrir al menos 8 meses antes de recibir PREVENAR[®] 13V.

En niños entre 5 y <10 años de edad que recibieron una dosis única de PREVENAR[®] 13V, no hubo diferencias en las concentraciones de anticuerpos en comparación con las concentraciones de anticuerpos luego de la cuarta dosis de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente o PREVENAR[®] 13V. En niños entre 10 y 17 años de edad, las respuestas funcionales de anticuerpos fueron comparables con aquellas en el grupo de 5 a <10 años de edad que recibieron una dosis única de PREVENAR[®] 13V.

Adultos de 18 años de edad y mayores

PREVENAR[®] 13V se debe administrar como dosis única a adultos de 18 años y mayores incluyendo aquellos que ya han sido vacunados con una vacuna neumocócica polisacárida.

No se ha establecido la necesidad de revacunación con una dosis posterior de PREVENAR[®] 13V.

Población geriátrica

Se ha demostrado que PREVENAR[®] 13V es seguro e inmunogénico en la población geriátrica (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

De los 48 806 adultos en 7 estudios (6115A1-004, 6115A1-3005, 6115A1-3010, 6115A1-3000, 6115A1-3001, 6115A1-3008, 6115A1-3006) del programa de desarrollo clínico que recibieron PREVENAR[®] 13V, 30.793 (63.1%) tenían 65-74 años de edad y 14.498 (29.7%) tenían 75 años de edad o más. No se observaron diferencias importantes desde el punto de vista clínico en la seguridad ni en la inmunogenicidad entre los individuos de 65- 74 años de edad y los individuos mayores de 75 años.

Poblaciones Especiales

Los individuos que puedan tener mayor riesgo de contraer una infección neumocócica (p. ej., los individuos con la enfermedad de células falciformes o infección por VIH), incluso los que fueron previamente vacunados con 1 o más dosis de una vacuna neumocócica 23-valente polisacárida (PPSV23), pueden recibir al menos 1 dosis de PREVENAR[®] 13V.

53 de 44

En individuos con un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), la serie de inmunización recomendada consta de 4 dosis de PREVENAR[®] 13V, cada una de 0.5 mL. La serie primaria consta de 3 dosis. La primera dosis se le da entre 3 a 6 meses después del TCMH y se debe respetar un intervalo de al menos 1 mes entre dosis. Se recomienda una dosis de refuerzo 6 meses después de la tercera dosis (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia).

MANIPULACIÓN

PREVENAR[®] 13V es una suspensión que contiene un adyuvante. La vacuna se debe agitar bien para obtener una suspensión blanca y homogénea antes de expulsar el aire de la jeringa, y se debe inspeccionar visualmente para detectar cualquier partícula y/o variación del aspecto físico antes de administrarla. No se use si el contenido tiene otro aspecto.

La vacuna no se puede mezclar con otras vacunas/productos en la misma jeringa.

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL

La sobredosis con PREVENAR[®] 13V es improbable debido a su presentación como jeringa prellenada. Sin embargo, se han reportado casos de sobredosis con PREVENAR[®] 13V definidas como dosis subsecuentes administradas antes de lo recomendado en lactantes y en niños. En general, las reacciones adversas reportadas con sobredosis coinciden con las que se han reportado con dosis administradas en los esquemas recomendados de PREVENAR[®] 13V.

13. PRESENTACIONES

Caja con una jeringa prellenada con 0.5 mL (1 dosis) y aguja.
Caja con 10 jeringas prellenadas con 0.5 mL (10 dosis) y 10 agujas.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Dosis: la que el médico señale
No se deje al alcance de los niños
Su venta requiere receta médica
Literatura exclusiva para médicos.
Vía de administración: intramuscular. No administrar en el glúteo
Almacenar en el envase original
Si no se administra todo el producto deséchese el sobrante
No se administre durante el embarazo y la lactancia

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com
ó a la línea Pfizer 01800 401 2002.

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.,
Km. 63 Carretera México Toluca,
Zona Industrial, C.P. 50140,
Toluca, México.

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 234M2009 SSA IV
®Marca Registrada

Clave de IPP: 183300415J0005
Fecha de aprobación: 22-May-2018

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Ariadna Herrera
Fecha de elaboración:	11/DIC/17
PCO que revisó:	Daniel Lizarraga
Fecha de revisión:	10Ene2018
Médico que revisó :	Ana Gabriela Grajales Beltrán
Fecha de revisión:	Fecha de revisión médica (19/DIC/2017))
Referencia:	CDS DD/MMM/YY
Motivo y descripción del cambio:	Actualización de CDS (Describir brevemente el cambio)