

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información requerida para el uso seguro y eficaz de PREVNAR 20. Véase la información de prescripción completa para PREVNAR 20.

PREVNAR 20® (vacuna conjugada antineumocócica 20 valente), suspensión para inyección intramuscular
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2021

CAMBIOS MAYORES RECIENTES

Indicaciones y uso	4/2023
Dosis y administración (2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6)	4/2023
Advertencias y precauciones, apnea en infantes prematuros (5.3)	4/2023

INDICACIONES Y USO

Pevnar 20 es una vacuna indicada para

- la inmunización activa para la prevención de la enfermedad invasiva causada por *Streptococcus pneumoniae* serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F en personas de 6 semanas de edad o más. (1)
- la inmunización activa para la prevención de la otitis media causada por *S. pneumoniae* serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F en personas de 6 semanas a 5 años de edad. (1)
- la inmunización activa para la prevención de la neumonía causada por *S. pneumoniae* serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F en personas de 18 años o más. (1)

La indicación para la prevención de la neumonía causada por *S. pneumoniae* serotipos 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F y 33F en personas de 18 años de edad o más se aprueba con arreglo a la aprobación acelerada basada en las respuestas inmunitarias medidas por el ensayo de la actividad opsonofagocítica (OPA). La aprobación continua para esta indicación podría depender de la verificación y descripción del beneficio clínico en un estudio de confirmación. (1)

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Solo para administración intramuscular.

Niños: administrar Pevnar 20 como una serie de inmunización de 4 dosis a los 2, 4, 6 y de 12 a 15 meses de edad. (2.3)

Adultos: administrar Pevnar 20 como una dosis única a los adultos de 18 años de edad o más. (2.6)

FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

Suspensión de 0.5 mL para inyección intramuscular, suministrada en una jeringa precargada para una dosis única. (3)

CONTRAINDICACIONES

Reacción alérgica grave (p. ej., anafilaxia) a cualquier componente de Pevnar 20 o al toxoide diftérico. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se ha observado apnea después de la vacunación intramuscular en algunos infantes nacidos prematuramente. Las decisiones sobre cuándo administrar Pevnar 20 a los infantes nacidos prematuramente deben basarse en la consideración del estado médico de cada infante y los posibles beneficios y riesgos de la vacunación. (5.3)

REACCIONES ADVERSAS

- En personas de 2, 4, 6 y 12 a 15 meses de edad vacunadas con un programa de 4 dosis, las reacciones adversas solicitadas reportadas más comúnmente >10 % fueron irritabilidad (>60 %), dolor en el lugar de la inyección (>30 %), somnolencia (>30 %), disminución del apetito y enrojecimiento en el lugar de la inyección (>20 %), hinchazón en el área de la inyección (>10 %) y fiebre (>10 %). (6.1)
- En personas de 15 meses a 17 años de edad vacunadas con una dosis única, las reacciones adversas solicitadas reportadas más comúnmente >10 % fueron irritabilidad (>60 % en personas de menos de 2 años de edad), dolor en el lugar de la inyección (>50 %), somnolencia (>40 % en personas de menos de 2 años de edad), fatiga y dolor muscular (>20 % en personas de 2 años de edad o más), disminución del apetito (>20 % en personas menores de 2 años de edad), hinchazón y enrojecimiento en el lugar de la inyección (>10 %), dolor de cabeza (>10 % en personas de menos de 5 años de edad o más) y fiebre (>10 % en personas menores de 2 años de edad). (6.1)
- En personas de 18 a 59 años de edad, las reacciones adversas solicitadas reportadas más comúnmente >10 % fueron dolor en el lugar de la inyección (>70 %), dolor muscular (>50 %), fatiga (>40 %), dolor de cabeza (>30 %) y artralgia e hinchazón en el área de la inyección (>10 %). (6.1)
- En personas de 60 años de edad o más, las reacciones adversas solicitadas reportadas más comúnmente >10 % fueron dolor en el lugar de la inyección (>50 %), dolor muscular y fatiga (>30 %), dolor de cabeza (>20 %) y artralgia (>10 %). (6.1)

Para reportar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Pfizer Inc. al 1-800-438-1985 o VAERS al 1-800-822-7967 o en <http://vaers.hhs.gov>.

Véase la sección 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE.

Revisión: 4/2023

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- Preparación
- Administración
- Programa de vacunación para personas de 6 semanas a 15 meses de edad
- Programa de vacunación de actualización para personas de 7 meses a 17 años de edad no vacunadas
- Programa de vacunación de actualización para personas previamente vacunadas con una o más dosis de una vacuna conjugada antineumocócica de valencia inferior
- Programa de vacunación para personas de 18 años de edad o más

3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIA Y PRECAUCIONES

- Manejo de reacciones alérgicas agudas
- Alteración de la inmunocompetencia
- Apnea en infantes prematuros

6 REACCIONES ADVERSAS

- Experiencia en ensayos clínicos
- Experiencia después de la comercialización con Pevnar 13

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Vacunación previa con PNEUMOVAX 23
- Terapias inmunosupresoras

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo
- Lactancia
- Uso pediátrico
- Uso geriátrico

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- Mecanismo de acción

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- Datos de la eficacia de Pevnar y Pevnar 13
- Ensayos clínicos con Pevnar 20 en personas de 6 semanas a 15 meses de edad
- Ensayos clínicos con Pevnar 20 en personas de 18 años de edad o más
- Administración concomitante de la vacuna

16 CÓMO SE SUMINISTRA, ALMACENA Y MANEJA

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

* Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no están en la lista.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

Prevnar 20[®] es una vacuna indicada para

- la inmunización activa para la prevención de la enfermedad invasiva causada por *Streptococcus pneumoniae* serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F en personas de 6 semanas de edad o más.
- la inmunización activa para la prevención de la otitis media causada por *S. pneumoniae* serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F en personas de 6 semanas a 5 años de edad.
- la inmunización activa para la prevención de la neumonía causada por *S. pneumoniae* serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F en personas de 18 años de edad o más.

La indicación para la prevención de la neumonía causada por *S. pneumoniae* serotipos 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F y 33F en personas de 18 años de edad o más se aprueba con arreglo a la aprobación acelerada en función de las respuestas inmunitarias medidas por el ensayo de la actividad opsonofagocítica (OPA) [véase Ensayos clínicos (14.2)]. La aprobación continua para esta indicación podría depender de la verificación y descripción del beneficio clínico en un estudio de confirmación.

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

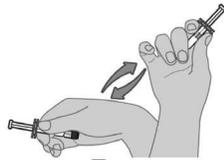
Solo para administración intramuscular.

2.1 Preparación

No mezcle Pevnar 20 con otras vacunas o productos en la misma jeringa

Paso 1. Resuspender el medicamento

Sujete la jeringa precargada en posición horizontal entre el pulgar y el índice y agítela vigorosamente hasta que la vacuna sea una suspensión blanca homogénea. No use la vacuna si no se puede volver a suspender.



Paso 2. Inspección visual

Inspeccione visualmente la vacuna para detectar partículas de materia grandes o decoloración antes de la administración. No utilice este producto si contiene partículas de materia grandes o ha sufrido decoloración. Si la vacuna no es una suspensión homogénea, repita los Pasos 1 y 2.



Paso 3. Retirar la tapa de la jeringa

Retire la tapa de la jeringa girándola lentamente en el sentido contrario a las agujas del reloj mientras sujeta el adaptador de cierre Luer.



Evite presionar el émbolo de la jeringa mientras retira la tapa de la jeringa.

Paso 4. Acoplar una aguja esterilizada

Sujete el adaptador de cierre Luer y conecte la aguja adecuada para la administración intramuscular a la jeringa precargada girándola en el sentido de las agujas del reloj.

2.2 Administración

Solo para inyección intramuscular.

Cada dosis de 0.5 mL deberá inyectarse por vía intramuscular usando una aguja esterilizada acoplada a la jeringa precargada suministrada.

2.3 Programa de vacunación para personas de 6 semanas a 15 meses de edad

Administre Pevnar 20 como una serie de 4 dosis a los 2, 4, 6 y 12 a 15 meses de edad (y al menos 2 meses después la tercera dosis). La primera dosis puede administrarse tan pronto como a las 6 semanas de edad.

2.4 Programa de vacunación de actualización para personas de 7 meses a 17 años de edad no vacunadas

Las personas de 7 meses a 17 años de edad que nunca hayan recibido una vacuna conjugada antineumocócica pueden recibir Pevnar 20 según el programa de la Tabla 1:

Tabla 1. Programa de vacunación de actualización para personas que inician la vacunación a los 7 meses hasta 17 años de edad^a

Edad a la primera dosis	Número total de dosis de 0.5 mL
7 a 11 meses de edad	3 ^b
12 a 23 meses de edad	2 ^c
24 meses de edad y más	1

^a El programa de vacunación se basa en el programa de actualización de Pevnar 13 (vacuna conjugada antineumocócica 13 valente [proteína diftérica CRM₁₉₇]).

^b Las primeras 2 dosis con al menos 4 semanas de diferencia; la tercera dosis después del cumpleaños del primer año, separada de la segunda dosis por al menos 2 meses.

^c Dos dosis con al menos 2 meses de diferencia.

2.5 Programa de vacunación de actualización para personas previamente vacunadas con una o más dosis de una vacuna conjugada antineumocócica de valencia inferior

Administre una dosis única de Pevnar 20 a personas de 15 meses a 17 años de edad vacunadas previamente con una o más dosis de una vacuna conjugada antineumocócica de valencia inferior. La dosis de Pevnar 20 debe ser administrada al menos 8 semanas después de la última dosis de la vacuna conjugada antineumocócica de valencia inferior.

2.6 Programa de vacunación para personas de 18 años de edad o más

Pevnar 20 se administra como una dosis única.

3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

Pevnar 20 es una suspensión de 0.5 mL usada para la inyección intramuscular disponible en una jeringa precargada para una dosis única.

4 CONTRAINDICACIONES

No administre Pevnar 20 a personas con una reacción alérgica grave (p. ej., anafilaxia) a cualquiera de los componentes de Pevnar 20 o que contenga el toxoide diftérico [véase Descripción (11)].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Manejo de reacciones alérgicas graves

El tratamiento médico y la supervisión adecuados para controlar las reacciones alérgicas inmediatas deben estar disponibles sin demora en caso de que se presente una reacción anafiláctica aguda después de la administración de Pevnar 20.

5.2 Alteración de la inmunocompetencia

Los datos de seguridad e inmunogenicidad de Pevnar 20 no están disponibles para las personas en grupos inmunocomprometidos y la vacunación se debe considerar de forma individual.

Basados en la experiencia con vacunas antineumocócicas, las personas con alteración de la inmunocompetencia pueden tener respuestas inmunitarias reducidas a Pevnar 20.

5.3 Apnea en infantes prematuros

Se ha observado apnea después de la vacunación intramuscular en algunos infantes nacidos prematuramente. Las decisiones sobre cuándo administrar Pevnar 20 a infantes nacidos prematuramente se deben basar en la consideración del estado médico de cada infante y los posibles beneficios y riesgos de la vacunación.

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Puesto que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones muy variadas, los índices de reacciones adversas que se observan en los ensayos clínicos de una vacuna no se pueden comparar directamente con los que se observan en los ensayos clínicos de otra vacuna y es posible que no reflejen las tasas que se observan en el consultorio.

En personas de 2, 4, 6 y 12 a 15 meses de edad vacunadas con un programa de 4 dosis, las reacciones adversas solicitadas reportadas más comúnmente >10 % fueron irritabilidad (>60 %), dolor en el lugar de la inyección (>30 %), somnolencia (>30 %), disminución del apetito y enrojecimiento en el lugar de la inyección (>20 %), hinchazón en el área de la inyección (>10 %) y fiebre (>10 %).

En personas de 15 meses a 17 años de edad vacunadas con una dosis única, las reacciones adversas solicitadas reportadas más comúnmente >10 % fueron irritabilidad (>60 % en personas menores de 2 años), dolor en el lugar de la inyección (>50 %), somnolencia (>40 % en personas menores de 2 años de edad), fatiga y dolor muscular (>20 % en personas de 2 años de edad o más), disminución del apetito (>20 % en personas menores de 2 años de edad), hinchazón en el área de la inyección y enrojecimiento en el lugar de la inyección (>10 %), dolor de cabeza (>10 % en personas de 5 años de edad o más) y fiebre (>10 % en personas menores de 2 años de edad).

En personas de 18 a 59 años de edad, las reacciones adversas solicitadas reportadas más comúnmente >10 % fueron dolor en el lugar de la inyección (>70 %), dolor muscular (>50 %), fatiga (>40 %), dolor de cabeza (>30 %) y artralgia e hinchazón en el área de la inyección (>10 %).

En personas de 60 años de edad o más, las reacciones adversas solicitadas reportadas más comúnmente >10 % fueron dolor en el lugar de la inyección (>50 %), dolor muscular y fatiga (>30 %), dolor de cabeza (>20 %) y artralgia (>10 %).

Experiencia en ensayos clínicos con personas de 6 semanas a 17 años de edad

La seguridad de Pevnar 20 en personas de 6 semanas a 17 años de edad se evaluó en 3 ensayos clínicos aleatorizados, doblemente ciegos, con control activo y un ensayo clínico de un solo grupo. En los 4 ensayos pediátricos (Estudios 8, 9, 10 y 11; NCT04382326, NCT04379713, NCT03512288 y NCT04642079, respectivamente) realizados en las Américas y Europa, 3,063 participantes recibieron al menos una dosis de Pevnar 20 y 1,720 participantes recibieron al menos una dosis de Pevnar 13.

Evaluación de seguridad en personas que recibieron una serie de 4 dosis (Estudios 8 a 10)

La seguridad de Pevnar 20 se evaluó en 3 ensayos clínicos aleatorizados, doblemente ciegos, con control activo, en participantes (Estudios 8, 9 y 10). A nivel mundial, 2,232 participantes que recibieron al menos una dosis de una serie de 4 dosis de Pevnar 20 y 1,717 participantes que recibieron al menos una dosis de una serie de 4 dosis de Pevnar 13 fueron incluidos en el análisis de seguridad. En los Estados Unidos (EE. UU.) (incluyendo el territorio estadounidense de Puerto Rico [PR]), 1,567 participantes recibieron al menos una dosis de una serie de 4 dosis de Pevnar 20 y 1,376 participantes recibieron al menos una dosis de una serie de 4 dosis de Pevnar 13. El Estudio 8 fue un ensayo doblemente ciego, con control activo, de seguridad e inmunogenicidad en participantes aleatorizados 1:1 para recibir una serie de 4 dosis de Pevnar 20 (N=1001) o Pevnar 13 (N=990) a los 2, 4, 6 y 12 a 15 meses de edad, realizado en los EE.UU. y PR. El Estudio 9 fue un ensayo doblemente ciego de tolerabilidad y seguridad en participantes aleatorizados 2:1 para recibir una serie de 4 dosis de Pevnar 20 (N=1000) o Pevnar 13 (N=503) a los 2, 4, 6 y 12 a 15 meses de edad, realizado en países en Europa, América del Sur y América del Norte, incluidos los EE. UU. y PR. El Estudio 10 fue un ensayo multicéntrico, con control activo, doblemente ciego, de seguridad e inmunogenicidad en participantes aleatorizados 1:1 para recibir una serie de 4 dosis de Pevnar 20 (N=231) o Pevnar 13 (N=227) a los 2, 4, 6 y 12 meses de edad, realizado en los EE. UU.

En los 3 ensayos con infantes, hubo porcentajes similares de participantes hombres (51.7 % y 50.1 %) y mujeres (48.3 % y 49.9 %) entre los beneficiarios de Pevnar 20 y Pevnar 13 respectivamente. La edad del participante en la primera dosis (promedio de edad: 64.0 días, rango de 42 a 98 días; promedio de edad: 64.0 días, rango de 43 a 97 días) y la última dosis (promedio de edad: 372.0 días, rango de 365 a 460 días; promedio de edad: 372.0 días, rango de 366 a 455 días) en los grupos de Pevnar 20 y Pevnar 13, respectivamente, fue similar. La distribución racial y étnica de la población infantil de seguridad de los EE. UU. / PR fue la siguiente: el 73.8 % de los beneficiarios de Pevnar 20 eran blancos, el 12.1% negros, el 1.9 % asiáticos y 7.5 % multirraciales; 29.7 % eran hispanos) con una distribución similar entre los beneficiarios de Pevnar 13. En el ensayo con infantes y plurinacional, el Estudio 9, los participantes eran predominantemente blancos (87.4 %). Este estudio también incluyó 111 lactantes prematuros tardíos (>34 a <37 semanas de edad gestacional) entre la población total del estudio, 77 estaban en el grupo de Pevnar 20 y 34 en el grupo de Pevnar 13.

En el estudio 8, Pediarix [toxoides de la difteria, el tétanos y la tosferina acelular adsorbida, hepatitis B (recombinante) y vacuna antipoliomielítica inactivada combinada] (DTaP-HBV-IPV) e Hiberix [vacuna conjugada contra la *Haemophilus influenzae* tipo b] [Hib] (toxoides tetánico conjugado)] se administraron concomitantemente con Pevnar 20 o Pevnar 13 a los 2, 4 y 6 meses de edad; M-M-R II [vacuna viva contra el sarampión, las paperas y el virus de la rubéola] (MMR) y VARIVAX [vacuna viva contra el virus de la varicela] se administraron concomitantemente con Pevnar 20 o Pevnar 13 entre los 12 y los 15 meses de edad. En el Estudio 10, Pediarix se administró concomitantemente con Pevnar 20 o Pevnar 13 a los 2, 4 y 6 meses de edad. En los Estudios 8 y 10, también se permitió que se administraran conjuntamente vacunas contra la influenza y el rotavirus con Pevnar 20 o Pevnar 13 de acuerdo con las recomendaciones. La proporción de participantes que recibieron una vacuna concomitante contra la influenza y las proporciones de participantes que recibieron una vacuna concomitante contra el rotavirus fueron similares en los dos grupos del estudio en los Estudios 8 y 10. En el Estudio 8, del 65.8 % al 87.3 % de los participantes recibieron una vacuna contra el rotavirus con cada una de las primeras 3 dosis de Pevnar 20; el 11.7 % y el 10.1 % de los participantes recibieron una vacuna contra la influenza con la dosis 3 y la dosis 4 de Pevnar 20, respectivamente. En el Estudio 10, del 65.3 % al 94.8 % de los participantes recibieron una vacuna contra el rotavirus con cada una de las primeras 3 dosis de Pevnar 20; el 21.4 % de los participantes recibieron una vacuna contra la influenza con la dosis 3 de Pevnar 20. En el Estudio 9, se permitió la administración de vacunas pediátricas de rutina autorizadas o no autorizadas por los Estados Unidos, incluso con Pevnar 20 o Pevnar 13, de acuerdo con las recomendaciones locales o nacionales.

En los ensayos con infantes, los padres/tutores registraron diariamente las reacciones adversas locales y sistémicas solicitadas usando un diario electrónico durante 7 días consecutivos después de cada vacunación. Los eventos adversos (EA) se reportaron desde la administración de la primera dosis hasta un mes después de la tercera dosis, y desde la cuarta dosis hasta un mes después de la cuarta dosis. Los eventos adversos graves (EAG) y las afecciones crónicas de salud recién diagnosticadas se reportaron desde la administración de la primera dosis hasta 6 meses después de la última dosis.

Eventos adversos solicitados en personas que recibieron una serie de 4 dosis (Estudio 8)

El porcentaje de participantes en el Estudio 8 con reacciones adversas locales y sistémicas solicitadas que ocurrieron dentro de los 7 días posteriores a la vacunación se muestran en las Tablas 2 y 3. El día promedio de inicio para las reacciones locales y sistémicas fue entre el Día 1 y el Día 2 (el Día 1 fue el día de la vacunación), y las reacciones se resolvieron con un promedio de duración entre 1 a 2 (reacciones locales) o 3 días (reacciones sistémicas).

Tabla 2. Porcentaje de participantes de 2, 4, 6 y 12 a 15 meses de edad con reacciones adversas locales solicitadas dentro de los 7 días posteriores a la vacunación – Estudio 8^a

	Dosis 1		Dosis 2		Dosis 3		Dosis 4	
	Grupo de vacunas							
	Pevnar 20 (N ^o =993) %	Pevnar 13 (N ^o =974) %	Pevnar 20 (N ^o =940) %	Pevnar 13 (N ^o =924) %	Pevnar 20 (N ^o =914) %	Pevnar 13 (N ^o =901) %	Pevnar 20 (N ^o =826) %	Pevnar 13 (N ^o =815) %
Reacción local								
Dolor en el lugar de la inyección ^c								
Cualquiera ^d	49.1	45.3	44.0	41.7	38.6	39.0	35.7	35.8
Leve	30.6	30.4	29.3	27.7	25.7	25.5	24.1	27.1
Moderada	18.4	14.9	14.8	14.0	12.9	13.4	11.3	8.7
Grave	0.1	0	0	0	0	0	0.4	0
Enrojecimiento ^e								
Cualquiera ^d	25.5	24.6	23.2	26.4	25.4	27.2	23.5	26.6
Leve	21.5	22.3	21.2	23.1	21.1	23.5	19.6	22.0
Moderada	4.0	2.4	2.0	3.4	4.3	3.7	3.9	4.7
Grave	0	0	0	0	0	0	0	0
Hinchazón ^e								
Cualquiera ^d	16.4	18.8	15.5	17.3	17.1	17.6	14.9	17.3
Leve	11.5	14.7	11.5	13.5	12.5	13.8	10.7	13.6
Moderada	4.8	4.1	4.0	3.8	4.6	3.8	4.2	3.7
Grave	0.1	0	0	0	0	0.1	0	0

Tabla 2. Porcentaje de participantes de 2, 4, 6 y 12 a 15 meses de edad con reacciones adversas locales solicitadas dentro de los 7 días posteriores a la vacunación – Estudio 8^a (cont.)

	Dosis 1		Dosis 2		Dosis 3		Dosis 4	
	Grupo de vacunas							
	Pevnar 20 (N ^o =993) %	Pevnar 13 (N ^o =974) %	Pevnar 20 (N ^o =940) %	Pevnar 13 (N ^o =924) %	Pevnar 20 (N ^o =914) %	Pevnar 13 (N ^o =901) %	Pevnar 20 (N ^o =826) %	Pevnar 13 (N ^o =815) %
Reacción local								
Cualquier reacción local ^f	59.8	56.5	53.1	52.7	50.8	49.1	44.8	45.9

Nota: las reacciones locales se recopilaban en el diario electrónico desde el Día 1 hasta el Día 7 después de cada dosis. Si el investigador identificaba una reacción grave como reacción de Grado 4 en una evaluación de seguimiento, también se informó como una reacción adversa.

- El Estudio 8 fue realizado en los EE. UU. y el territorio de Puerto Rico (NCT04382326).
- N = número de participantes con cualquier dato del diario electrónico notificado después de la dosis específica. Este valor es el denominador para los cálculos de porcentaje.
- Leve: duele si se toca suavemente; moderada: duele si se toca suavemente con llanto; grave: causa limitación del movimiento de las extremidades.
- “Cualquiera” incluye a todos los participantes que notificaron una reacción como “leve”, “moderada” o “grave” durante el Día 1 al Día 7 después de la vacunación.
- Leve: >0.0 a 2.0 cm; moderada: >2.0 a 7.0 cm; grave: >7.0 cm.
- “Cualquier reacción local” incluye a todos los participantes que notificaron alguna reacción en el lugar de la inyección (dolor, hinchazón o enrojecimiento) como “leve”, “moderada” o “grave” durante el Día 1 al Día 7 después de la vacunación.

Tabla 3. Porcentaje de participantes de 2, 4, 6 y 12 a 15 meses de edad con reacciones adversas sistémicas solicitadas dentro de los 7 días posteriores a cada vacunación – Estudio 8^a

	Dosis 1		Dosis 2		Dosis 3		Dosis 4	
	Grupo de vacunas							
	Pevnar 20 (N ^o =993) %	Pevnar 13 (N ^o =974) %	Pevnar 20 (N ^o =940) %	Pevnar 13 (N ^o =924) %	Pevnar 20 (N ^o =914) %	Pevnar 13 (N ^o =901) %	Pevnar 20 (N ^o =826) %	Pevnar 13 (N ^o =815) %
Eventos sistémicos								
Irritabilidad ^a								
Cualquiera ^d	70.9	71.7	71.6	68.8	64.4	63.0	61.0	61.1
Leve	23.4	21.6	22.9	21.2	25.2	21.6	23.4	21.8
Moderada	43.0	46.2	44.7	43.4	37.5	39.2	35.0	37.9
Grave	4.5	3.9	4.0	4.2	1.8	2.2	2.7	1.3
Somnolencia ^a								
Cualquiera ^d	67.2	66.0	54.7	55.6	44.1	44.1	39.5	39.5
Leve	50.2	49.3	37.0	36.9	31.1	30.1	27.8	28.2
Moderada	16.1	15.6	16.9	17.9	12.5	13.1	11.0	10.7
Grave	0.9	1.1	0.7	0.9	0.5	0.9	0.6	0.6
Disminución del apetito ^a								
Cualquiera ^d	24.4	23.9	26.4	23.5	20.6	22.4	24.8	25.2
Leve	14.5	16.1	16.4	15.3	13.5	13.9	15.9	16.1
Moderada	9.7	7.5	9.8	7.7	6.7	8.2	8.6	8.3
Grave	0.2	0.3	0.2	0.5	0.4	0.3	0.4	0.7
Fiebre ^a								
≥38.0°C	10.3	7.5	17.3	16.3	12.6	13.7	14.5	14.0
≥38.0°C a 38.4°C	7.3	6.3	10.9	10.0	7.7	7.9	6.5	7.7
>38.4°C a 38.9°C	2.2	0.9	4.0	4.2	3.4	3.9	5.1	3.2
38.9°C a 40.0°C	0.7	0.3	2.2	2.2	1.4	1.9	2.7	2.9
>40.0°C	0.1	0	0.2	0	0.1	0	0.2	0.1
Cualquier reacción sistémica ^a	85.9	84.5	82.0	80.5	74.0	72.6	70.8	71.2
Uso de medicamentos antipiréticos o analgésicos ^b	35.1	33.8	40.7	41.0	36.3	36.1	37.5	36.7

Tabla 3. Porcentaje de participantes de 2, 4, 6 y 12 a 15 meses de edad con reacciones adversas sistémicas solicitadas dentro de los 7 días posteriores a cada vacunación – Estudio 8^a (cont.)

	Dosis 1		Dosis 2		Dosis 3		Dosis 4	
	Grupo de vacunas							
	Prevnar 20 (N ^o =993) %	Prevnar 13 (N ^o =974) %	Prevnar 20 (N ^o =940) %	Prevnar 13 (N ^o =924) %	Prevnar 20 (N ^o =914) %	Prevnar 13 (N ^o =901) %	Prevnar 20 (N ^o =826) %	Prevnar 13 (N ^o =815) %

Nota: las reacciones sistémicas y el uso de medicamentos antipiréticos o analgésicos se recopilaron en el diario electrónico desde el Día 1 hasta el Día 7 después de cada dosis. Si el investigador identificaba una reacción grave como reacción de Grado 4 en una evaluación de seguimiento, también se informó como una reacción adversa.

- El Estudio 8 fue realizado en los EE. UU. y el territorio de Puerto Rico (NCT04382326).
- N = número de participantes con cualquier dato del diario electrónico notificado después de la dosis específica. Este valor es el denominador para los cálculos de porcentaje.
- Leve: fácilmente consolable; moderada: requiere mayor atención; grave: inconsolable; el llanto no se puede consolar.
- "Cualquiera" incluye a todos los participantes que notificaron una reacción como "leve", "moderada" o "grave" durante el Día 1 al Día 7 después de la vacunación.
- Leve: episodios de sueño aumentados o prolongados; moderada: levemente tenue que interfiere con la actividad diaria; grave: incapacitante no interesado en la actividad diaria habitual.
- Leve: disminución del interés en comer; moderada: disminución de la ingesta oral; grave: negativa a alimentarse.
- Cualquier reacción sistémica: incluye a todos los participantes que informaron fiebre $\geq 38,0$ °C o cualquier otra reacción sistémica (irritabilidad, somnolencia o disminución del apetito) como leve, moderada o grave durante el Día 1 al Día 7 después de la vacunación. La ruta de medición de la temperatura debía ser rectal.
- No se recopiló la gravedad para el uso de antipiréticos o analgésicos. Los números enumerados reflejan respuestas afirmativas (p. ej., número de eventos reportados).

Eventos adversos graves y no graves no solicitados en personas que recibieron una serie de 4 dosis (Estudios 8 a 10)

A nivel mundial, en los 3 ensayos con infantes, la proporción de participantes que informaron 1 o más EAG dentro de los 6 meses después de la cuarta dosis de Prevnar 20 fue del 4.5 % (101 de 2,232 participantes). Esto fue similar a la proporción de participantes con EAG después de la vacunación con Prevnar 13 3.7 % (64 de 1,717 participantes). Las proporciones de los EAG observados desde la primera dosis hasta 1 mes después de la tercera dosis fueron 1.1 % y 1.2 % para Prevnar 20 y Prevnar 13 y desde la cuarta dosis hasta 1 mes después de la cuarta dosis fueron 0.7 % y 0.5 %, respectivamente. Los participantes en estos estudios pueden haber recibido otras vacunas concomitantes autorizadas en los EE. UU. (Estudios 8, 9 y 10) o no autorizadas en los EE. UU. (Estudio 9) de acuerdo con su programa local recomendado. En el grupo de Prevnar 20, se informaron 2 convulsiones febriles que se consideraron posiblemente relacionadas con la vacunación con Prevnar 20. Un caso fue grave y ocurrió 14 días después de la cuarta dosis administrada con MMR y vacuna contra la varicela. Un caso no fue grave y ocurrió 7 días después de la cuarta dosis de Prevnar 20 en un individuo con diagnóstico de infección por COVID-19. Un participante experimentó hipersensibilidad aislada en el lugar de la inyección (enrojecimiento) en aproximadamente 30 minutos de recibir Prevnar 20 después de cada una de las primeras 3 dosis resolviéndose el mismo día, esto no se observó después de la cuarta dosis. No hubo patrones o desequilibrios notables entre los grupos de vacunas para categorías específicas de EAG que sugirieran una relación causal con Prevnar 20.

Evaluación de seguridad en personas de 15 meses a 17 años de edad que recibieron vacunación de actualización (Estudio 11)

La seguridad de Prevnar 20 en individuos (de 15 meses a 17 años de edad) se evaluó en un ensayo de un solo grupo de seguridad e inmunogenicidad de una dosis única de Prevnar 20 realizado en los Estados Unidos (Estudio 11) (NCT04642079). Un total de 831 participantes recibieron una dosis única de Prevnar 20 entre los 4 grupos de edad ≥ 15 a < 24 meses, ≥ 2 a < 5 años, ≥ 5 a < 10 años y ≥ 10 a < 18 años. Los participantes < 5 años de edad eran elegibles si habían recibido al menos 3 dosis previas de Prevnar 13. Se permitió la administración conjunta de las vacunas pediátricas de rutina, incluidas las vacunas DTaP, Hib, contra la hepatitis A y la influenza con Prevnar 20, si no era viable separarlas de Prevnar 20 por 14 días. Hubo porcentajes similares de participantes masculinos y femeninos, con la excepción de un mayor porcentaje de participantes masculinos que femeninos (aproximadamente 56 % hombres) en los grupos de edad ≥ 15 meses a < 24 meses de edad y ≥ 10 a < 18 años de edad. Los participantes eran predominantemente blancos (80.1 % a 86.6 %), siendo casi todos los demás participantes negros o afroamericanos (8.3 % a 12.4 %) y multirraciales (2.5 % a 6.0 %); 15.4 % a 21.0 % eran hispanos.

La evaluación de seguridad fue consistente con la utilizada en los Estudios 8 a 10, con la excepción de que se registraron las reacciones adversas sistémicas de edad aplicable. Los tipos de eventos sistémicos solicitados recopilados en los participantes de ≥ 15 meses a < 2 años de edad fueron consistentes con los recolectados en los participantes de 6 semanas a 15 meses de edad (p. ej., irritabilidad, disminución del apetito, somnolencia/aumento del sueño y fiebre), mientras que los eventos sistémicos solicitados en los participantes ≥ 2 años de edad requirieron comunicación verbal por parte del participante (p. ej., fatiga, dolor de cabeza, dolor muscular, dolor en las coyunturas y fiebre).

Reacciones adversas solicitadas en personas de 15 meses a 17 años de edad que recibieron vacunación de actualización (Estudio 11)

Después de una dosis única de Prevnar 20, la mayoría de las reacciones adversas locales y sistémicas en personas de 15 a 17 meses años de edad fueron de gravedad leve o moderada y se resolvieron en 1 a 2 días. La reacción local más frecuentemente reportada fue dolor en el lugar de la inyección (52.5 %, 66.0 %, 82.9 %, 82.0 % en personas de ≥ 15 meses a < 24 meses, ≥ 2 a < 5 años, ≥ 5 a < 10 años y ≥ 10 a < 18 años, respectivamente), seguida de enrojecimiento e hinchazón. La mayoría de las reacciones locales fueron leves o moderadas en gravedad.

Las reacciones sistémicas solicitadas notificadas con mayor frecuencia en personas de ≥ 15 meses a < 2 años de edad fueron irritabilidad (61.8 %), seguida de somnolencia y aumento del

sueño (41.7 %) y disminución del apetito (25.0 %). Fiebre ≥ 38.0 °C fue informada por el 11.8 % de las personas; fiebre > 38.4 °C fue reportada con poca frecuencia.

Los eventos sistémicos informados con mayor frecuencia en participantes de ≥ 2 a < 18 años de edad variaron según el grupo de edad. La fatiga se informó con mayor frecuencia en personas de ≥ 2 a < 5 años de edad, y el dolor muscular fue más frecuentemente informado en participantes de ≥ 5 a < 10 años y de ≥ 10 a < 18 años de edad. La fiebre se informó con poca frecuencia (en ≤ 3.3 % de individuos ≥ 2 a < 5 años de edad y solo 1 participante, 0.5 % ≥ 5 a < 10 años de edad).

Eventos adversos graves en personas de 15 meses a 17 años de edad (Estudio 11)

En el Estudio 11, cinco participantes informaron EAG dentro de los 6 meses posteriores a la vacunación (2 participantes [1.0 %] ≥ 15 a < 24 meses de edad y 3 participantes [1.5 %] ≥ 10 a < 18 años de edad). Un participante (0.5 %) ≥ 15 a < 24 meses de edad informaron un EAG dentro de 1 mes después de la vacunación. No se consideraron EAG relacionados con la vacunación.

Reacciones adversas no solicitadas luego del uso de Prevnar y Prevnar 13

Los eventos observados en ensayos clínicos con Prevnar (vacuna conjugada antineumocócica 7 valente [proteína diftérica CRM₁₉₇]) o Prevnar 13 en personas de 6 semanas a 15 meses de edad son relevantes para Prevnar 20 ya que las vacunas se fabrican y formulan de manera similar y contienen 7 y 13 de los mismos polisacáridos conjugados, respectivamente.

Reacciones que ocurren en más del 1 % de los infantes y niños pequeños después de la administración de Prevnar 13: diarrea, vómitos y sarpullido.

Reacciones que ocurren en menos del 1 % de los infantes y niños pequeños después de la administración de Prevnar 13: llanto, reacción de hipersensibilidad (incluyendo edema facial, disnea y broncoespasmo), convulsiones (incluyendo convulsiones febriles) y urticaria o erupción similar a la urticaria.

Entre 6,839 participantes que recibieron al menos 1 dosis de Prevnar 13 en ensayos clínicos realizados a nivel mundial, hubo una reacción adversa de episodio hipotónico hiporreactivo que se informó (0.015 %). Entre 4,204 participantes que recibieron al menos 1 dosis de Prevnar en ensayos clínicos realizados mundialmente, hubo 3 reacciones adversas de episodios hipotónicos hiporreactivos (0.071 %) que se informaron. Los 4 eventos ocurrieron en un único ensayo clínico en Brasil en el que los participantes recibieron la vacuna contra la tosferina de células enteras al mismo tiempo que Prevnar 13 o Prevnar.

Experiencia en ensayos clínicos con Prevnar 20 en personas de 18 años de edad o más

La seguridad de una dosis única de Prevnar 20 en personas de 18 años de edad o más fue evaluada en seis ensayos clínicos multicéntricos, con control activo, aleatorizados y en un ensayo clínico multicéntrico de etiqueta abierta. Todos los ensayos fueron realizados en los Estados Unidos y 2 de los ensayos también incluyeron participantes (N=172) de Suecia. En los 7 ensayos, 6,343 personas recibieron Prevnar 20 y 2,496 recibieron la vacuna con control activo.

Evaluaciones de seguridad en participantes de 18 años de edad o más que no habían recibido la vacuna antineumocócica (Estudios 1 a 5)

La seguridad de Prevnar 20 en personas de 18 años de edad o más sin historial de vacunación antineumocócica fue evaluada en cinco estudios (Estudios 1 a 5). En la cohorte principal del Estudio 1 (NCT03760146) y en el Estudio 2 (NCT03313037), los participantes de ≥ 60 años de edad y los participantes de 60 a 64 años de edad, respectivamente, recibieron una dosis única de Prevnar 20, seguida 1 mes después de la administración salina de un placebo o recibieron una dosis única de Prevnar 13, seguida 1 mes después con una dosis de PNEUMOVAX[®] 23 (PPSV23). En las otras 2 cohortes del Estudio 1, los participantes de 50 a 59 años de edad y los participantes de 18 a 49 años de edad recibieron una vacuna única con Prevnar 20 o Prevnar 13. En el Estudio 3 (NCT03828617), los participantes de 18 años a 49 años de edad recibieron una vacuna única con Prevnar 20 o Prevnar 13. En los Estudios 4 (NCT02955160) y 5 (NCT03642847), que fueron estudios más pequeños realizados al inicio del desarrollo clínico de Prevnar 20, los participantes de 18 a 49 años de edad recibieron una dosis única de Prevnar 20 o un control activo (Tdap o Prevnar 13).

Evaluaciones de seguridad en participantes de ≥ 65 años de edad (que no habían recibido la vacuna antineumocócica o inmunizados previamente con una vacuna antineumocócica) (Estudios 6 y 7)

La seguridad de Prevnar 20 en personas de 65 años de edad o más con vacunación antineumocócica administrada como atención de rutina antes de la inscripción fue evaluada en el Estudio 6 (NCT03835975). Los participantes se inscribieron en 1 de 3 cohortes según su historial de vacunación antineumocócica anterior (PPSV23 solo ≥ 1 a ≤ 5 años antes de la inscripción, Prevnar 13 solo ≥ 6 meses antes de la inscripción), o Prevnar 13 seguido de PPSV23 [con PPSV23 administrado ≥ 1 año antes de la inscripción]. Los participantes en 2 de las cohortes recibieron una vacuna única con Prevnar 20 o una vacuna antineumocócica de control (Prevnar 13), y la otra cohorte recibió una vacuna única con Prevnar 20 solamente.

La seguridad de Prevnar 20 en personas de 65 años o más cuando fue coadministrada con la vacuna contra la influenza con coadyuvante (Fluad Quadrivalent) fue evaluada en el Estudio 7 (NCT04526574). La aleatorización se estratificó según el estado previo de la vacunación antineumocócica (sin vacuna antineumocócica previa; habiendo recibido al menos 1 dosis de PPSV23 solamente; habiendo recibido al menos 1 dosis de Prevnar 13 solamente, o habiendo recibido al menos 1 dosis de PPSV23 y Prevnar 13). Los participantes fueron elegidos aleatoriamente en una proporción 1:1 para recibir Prevnar 20 de forma concomitante administrado con Fluad Quadrivalent (Grupo 1) o Fluad Quadrivalent seguido aproximadamente un mes después de Prevnar 20 (Grupo 2).

Datos demográficos de los participantes en el ensayo de 18 años de edad o más (Estudios 1, 3, 6 y 7)

En los tres estudios principales (Estudios 1, 3 y 6), los participantes fueron predominantemente mujeres (de 52.0 % a 65.9 %) en los grupos definidos por la edad y estado de vacunación antineumocócica previo dentro de los grupos de vacunas con Prevnar 20 y de control. En los tres ensayos combinados, el 59.8 % de los participantes tenía 60 años de edad o más, el 6.9 % tenía de 50 a 59 años de edad y el 33.3 % tenía de 18 a 49 años de edad. En los Estudios 1 y 3, los participantes eran 80.7 % blancos, 14.2 % negros, 2.1 % asiáticos y 10.3 % hispanos. En el Estudio 6, los participantes eran predominantemente blancos (92.4 %). Los participantes

provenían principalmente de los Estados Unidos; sin embargo, una porción de los participantes de 65 años de edad o más provenía de Suecia en el Estudio 1 (5.7 % de los participantes de 60 años de edad o más en ese estudio) y también en el Estudio 6 (35.5 % de los participantes con PPSV23 anterior solamente). En el Estudio 7, el 54.7 % de los participantes fueron mujeres. La edad promedio de los participantes fue de 72 años (en un rango de 65 a 103 años). Los participantes fueron 90.6 % blancos, 6.9 % negros, 1.2 % asiáticos y 9.4 % hispanos.

En los tres ensayos principales, se inscribieron a los participantes con enfermedades subyacentes preexistentes si la condición médica era estable (no requería un cambio significativo de terapia en las 6 semanas antes de haber recibido la vacuna del estudio o cualquier hospitalización debido al empeoramiento de la enfermedad en las 12 semanas antes de haber recibido la vacuna del estudio). En el Estudio 1, un tercio aproximadamente de los participantes tenían factores de riesgo que los colocaban en mayor riesgo de contraer una enfermedad neumocócica grave, incluidos el tabaquismo (12.9 %); afecciones médicas estables de una enfermedad cardiovascular crónica (5.5 %); enfermedad pulmonar crónica, incluida el asma (8.7 %); enfermedad hepática crónica (0.4 %) y diabetes mellitus (13.9 %).

Monitoreo de seguridad

En los participantes se monitorearon las reacciones adversas solicitadas para Prevnar 20 en los tres ensayos principales y el Estudio 7, registrando diariamente, mediante un diario electrónico, las reacciones adversas locales durante 10 días consecutivos y los episodios sistémicos durante 7 días consecutivos después de la vacunación. En todos los ensayos, se registraron los episodios adversos graves y no graves durante 1 mes después de cada vacunación. El seguimiento de seguridad de los EAG continuó durante 6 meses después de la vacunación con Prevnar 20 o Prevnar 13 (u otra vacuna de control adecuada), si era pertinente. También se recopiló a través del contacto telefónico las afecciones de salud crónicas recién diagnosticadas ocurridas dentro de los 6 meses después de la vacunación.

Eventos adversos graves en participantes de 18 años de edad o más (Estudios 1 al 6)

En los Estudios del 1 al 6, realizados en personas de todas las edades, que no habían recibido antes la vacuna antineumocócica y que habían recibido previamente la vacuna antineumocócica, la proporción de participantes que notificaron 1 o más EAG dentro de los 6 meses después de la vacunación con Prevnar 20 fue del 1.5 % (67 de 4,552 participantes). Esto fue similar a la proporción de participantes con EAG después de la vacunación con Prevnar 13 u otra vacuna de control aplicable (1.8 %, 44 de 2,496). Las proporciones de participantes con EAG que ocurrieron dentro de 1 mes después de la vacunación con Prevnar 20 o con Prevnar 13 u otra vacuna de control aplicable fueron ambas 0.4 % (19 de 4,552 participantes y 11 de 2,496 participantes, respectivamente). No hubo patrones o desequilibrios notables entre los grupos de vacunas por categorías específicas de eventos adversos graves que sugirieran una relación causal con Prevnar 20.

Reacciones adversas solicitadas en participantes de 18 años de edad o más (Estudios 1 a 6)

La frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas locales (enrojecimiento, hinchazón y dolor en el lugar de la inyección) generadas diariamente en los 10 días posteriores a la vacunación con Prevnar 20 en personas que no habían recibido previamente la vacuna antineumocócica (Estudio 1) y en personas que habían recibido la vacuna antineumocócica con anterioridad (Estudio 6), se muestran en la Tabla 4 y la Tabla 5, respectivamente. La frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas sistémicas (fiebre, fatiga, dolor de cabeza, dolor muscular y dolor en las coyunturas) generadas diariamente en los 7 días posteriores a la vacunación con Prevnar 20 en personas que no habían recibido previamente la vacuna antineumocócica (Estudio 1) y en personas que habían recibido la vacuna antineumocócica con anterioridad (Estudio 6) se muestran en la Tabla 6 y la Tabla 7, respectivamente.

Tabla 4. Porcentaje de participantes con reacciones adversas locales solicitadas, por gravedad máxima, dentro de los 10 días posteriores a la vacunación en personas sin vacunación antineumocócica previa – Estudio 1^a

	18 a 49 años de edad		50 a 59 años de edad		≥60 años de edad	
	Grupo de vacunas					
	Prevnar 20 (N ^b =335) %	Prevnar 13 (N ^b =112) %	Prevnar 20 (N ^b =331) %	Prevnar 13 (N ^b =111) %	Prevnar 20/Salina (N ^b =1505) %	Prevnar 13/PPSV23 (N ^b =1483) %
Reacción local						
Dolor en el lugar de la inyección ^e						
Cualquiera ^d	81.2	82.1	72.5	69.4	55.4	54.1
Leve	42.7	52.7	53.5	52.3	45.3	44.6
Moderada	38.2	28.6	17.8	16.2	9.9	9.2
Grave	0.3	0.9	1.2	0.9	0.2	0.3
Hinchazón ^e						
Cualquiera (>2.0 cm) ^d	11.6	12.5	8.8	10.8	7.5	8.0
Leve	7.2	8.9	5.7	7.2	4.8	4.9
Moderada	4.5	3.6	3.0	3.6	2.4	2.8
Grave	0	0	0	0	0.3	0.3
Enrojecimiento ^e						
Cualquiera (>2.0 cm) ^d	9.0	9.8	8.2	5.4	7.3	6.2
Leve	3.0	5.4	5.1	2.7	3.7	3.8
Moderada	5.4	4.5	2.7	2.7	2.8	2.2
Grave	0.6	0	0.3	0	0.8	0.2
Cualquier reacción local ^f	81.2	82.1	72.8	70.3	57.4	56.0

Tabla 4. Porcentaje de participantes con reacciones adversas locales solicitadas, por gravedad máxima, dentro de los 10 días posteriores a la vacunación en personas sin vacunación antineumocócica previa – Estudio 1^a (cont.)

	18 a 49 años de edad		50 a 59 años de edad		≥60 años de edad	
	Grupo de vacunas					
	Prevnar 20 (N ^b =335) %	Prevnar 13 (N ^b =112) %	Prevnar 20 (N ^b =331) %	Prevnar 13 (N ^b =111) %	Prevnar 20/Salina (N ^b =1505) %	Prevnar 13/PPSV23 (N ^b =1483) %
Reacción local						
Dolor en el lugar de la inyección ^e						
Cualquiera ^d	50.2	43.0	61.2	56.3	52.8	47.2
Leve	45.8	38.8	54.7	40.5	47.2	47.2
Moderada	4.3	3.3	6.1	14.3	5.6	5.6
Grave	0	0.8	0.4	1.6	0	0
Hinchazón ^e						
Cualquiera (>2.0 cm) ^d	9.9	6.6	9.4	14.3	4.0	4.0
Leve	5.1	6.6	5.7	6.3	1.6	1.6
Moderada	3.6	0	3.7	7.1	2.4	2.4
Grave	1.2	0	0	0.8	0	0
Enrojecimiento ^e						
Cualquiera (>2.0 cm) ^d	7.9	2.5	8.6	12.7	4.8	4.8
Leve	3.6	1.7	2.9	4.8	1.6	1.6
Moderada	3.2	0.8	5.3	7.1	3.2	3.2
Grave	1.2	0	0.4	0.8	0	0
Cualquier reacción local ^h	53.0	43.8	64.1	57.9	54.4	54.4

- El Estudio 1 fue realizado en los EE. UU. y en Suecia (NCT03760146).
- N = número de participantes con cualquier dato del diario electrónico notificado después de la vacunación (después de la Vacunación 1 [Prevnar 20 o Prevnar 13] para los participantes en el Estudio 1 de 60 años de edad o más). Este valor es el denominador para los cálculos de porcentaje.
- Los diámetros se midieron en unidades de calibre de números enteros del 1 al 21 o mayores de 21. Una unidad de calibre = 0.5 cm. Las medidas se redondearon al siguiente número entero. Se caracterizó la intensidad del enrojecimiento y la hinchazón como sigue: leve es >2.0 a 5.0 cm; moderada es >5.0 a 10.0 cm; grave es >10.0 cm.
- “Cualquiera” incluye a todos los participantes que notificaron una reacción como “leve”, “moderada” o “grave” durante el Día 1 al Día 10 después de la vacunación.
- Leve = no interfiere con la actividad; moderada = interfiere con la actividad; grave = impide la actividad diaria.
- “Cualquier reacción local” incluye a todos los participantes que notificaron alguna reacción en el lugar de la inyección (dolor, hinchazón o enrojecimiento) como “leve”, “moderada” o “grave” durante el Día 1 al Día 10 después de la vacunación.

Tabla 5. Porcentaje de participantes con reacciones adversas locales solicitadas, por gravedad máxima, dentro de los 10 días posteriores a la vacunación en personas de 65 años de edad o más con vacunación antineumocócica previa – Estudio 6^{a,b}

	Estado de vacunación antineumocócica previa ^c				
	PPSV23		Prevnar 13		
	Prevnar 20 (N ^b =253) %	Prevnar 13 (N ^b =121) %	Prevnar 20 (N ^b =245) %	PPSV23 (N ^b =126) %	Prevnar 20 (N ^b =125) %
Reacción local					
Dolor en el lugar de la inyección ^e					
Cualquiera ^d	50.2	43.0	61.2	56.3	52.8
Leve	45.8	38.8	54.7	40.5	47.2
Moderada	4.3	3.3	6.1	14.3	5.6
Grave	0	0.8	0.4	1.6	0
Hinchazón ^e					
Cualquiera (>2.0 cm) ^d	9.9	6.6	9.4	14.3	4.0
Leve	5.1	6.6	5.7	6.3	1.6
Moderada	3.6	0	3.7	7.1	2.4
Grave	1.2	0	0	0.8	0
Enrojecimiento ^e					
Cualquiera (>2.0 cm) ^d	7.9	2.5	8.6	12.7	4.8
Leve	3.6	1.7	2.9	4.8	1.6
Moderada	3.2	0.8	5.3	7.1	3.2
Grave	1.2	0	0.4	0.8	0
Cualquier reacción local ^h	53.0	43.8	64.1	57.9	54.4

- El Estudio 6 fue realizado en los EE. UU. y en Suecia (NCT03835975).
- Administración de etiqueta abierta de Prevnar 20.
- Incluye a los participantes que recibieron anteriormente PPSV23 ≥1 a <5 años antes de la inscripción (PPSV23), Prevnar 13 ≥6 meses antes de la inscripción (Prevnar 13) o Prevnar 13 seguido por PPSV23 ≥1 año antes de la inscripción (Prevnar 13 y PPSV23) en el estudio.
- N = número de participantes con cualquier dato del diario electrónico notificado después de la vacunación. Este valor es el denominador para los cálculos de porcentaje.
- Los diámetros se midieron en unidades de calibre de números enteros del 1 al 21 o mayores de 21. Una unidad de calibre = 0.5 cm. Las medidas se redondearon al siguiente número entero. Se caracterizó la intensidad del enrojecimiento y la hinchazón como sigue: leve es >2.0 a 5.0 cm; moderada es >5.0 a 10.0 cm; grave es >10.0 cm.
- “Cualquiera” incluye a todos los participantes que notificaron una reacción como “leve”, “moderada” o “grave” durante el Día 1 al Día 10 después de la vacunación.
- Leve = no interfiere con la actividad; moderada = interfiere con la actividad; grave = impide la actividad diaria.
- “Cualquier reacción local” incluye a todos los participantes que notificaron alguna reacción en el lugar de la inyección (dolor, hinchazón o enrojecimiento) como “leve”, “moderada” o “grave” durante el Día 1 al Día 10 después de la vacunación.

Tabla 6. Porcentaje de participantes con reacciones sistémicas solicitadas, por gravedad máxima, dentro de los 7 días posteriores a la administración de la vacuna en personas sin vacunación antineumocócica previa – Estudio 1^a

	18 a 49 años de edad		50 a 59 años de edad		≥60 años de edad	
	Grupo de vacunas					
	Prevnar 20 (N ^b =335) %	Prevnar 13 (N ^b =112) %	Prevnar 20 (N ^b =331) %	Prevnar 13 (N ^b =111) %	Prevnar 20/Salina (N ^b =1505) %	Prevnar 13/PPSV23 (N ^b =1483) %
Reacción sistémica						
Dolor muscular ^c						
Cualquiera ^d	66.6	74.1	49.8	49.5	39.1	37.3
Leve	36.4	42.0	33.8	31.5	28.9	26.8
Moderada	29.0	31.3	15.4	17.1	9.8	10.0
Grave	1.2	0.9	0.6	0.9	0.4	0.5

Tabla 6. Porcentaje de participantes con reacciones sistémicas solicitadas, por gravedad máxima, dentro de los 7 días posteriores a la administración de la vacuna en personas sin vacunación antineumocócica previa – Estudio 1^a (cont.)

	18 a 49 años de edad		50 a 59 años de edad		≥60 años de edad	
	Grupo de vacunas					
	Pprevnar 20 (N ^o =335) %	Pprevnar 13 (N ^o =112) %	Pprevnar 20 (N ^o =331) %	Pprevnar 13 (N ^o =111) %	Pprevnar 20/Salina (N ^o =1505) %	Pprevnar 13/PPSV23 (N ^o =1483) %
Reacción sistémica						
Fatiga ^c						
Cualquiera ^d	42.7	43.8	39.3	36.0	30.2	30.7
Leve	18.8	20.5	21.1	18.0	16.1	17.5
Moderada	22.1	19.6	17.2	15.3	12.8	11.9
Grave	1.8	3.6	0.9	2.7	1.2	1.2
Dolor de cabeza ^c						
Cualquiera ^d	38.8	33.9	32.3	36.0	21.5	23.3
Leve	21.5	16.1	20.5	21.6	15.5	17.0
Moderada	14.6	17.0	10.9	13.5	5.4	5.9
Grave	2.7	0.9	0.9	0.9	0.7	0.3
Dolor en las coyunturas ^c						
Cualquiera ^d	13.4	17.9	15.4	20.7	12.6	13.7
Leve	6.3	8.9	10.6	12.6	6.9	7.1
Moderada	7.2	8.0	4.8	7.2	5.4	6.3
Grave	0	0.9	0	0.9	0.3	0.2
Fiebre						
≥38.0°C	1.2	1.8	1.5	0.9	0.9	0.8
≥38.0°C a 38.4°C	0.6	0	0.6	0.9	0.3	0.4
>38.4°C a 38.9°C	0.3	0	0.3	0	0.3	0.2
>38.9°C a 40.0°C	0.3	1.8	0.3	0	0	0
>40.0°C	0	0	0.3	0	0.3	0.2
Cualquier reacción sistémica ^e	79.4	83.0	69.5	67.6	55.2	55.4
Uso de medicamentos antipiréticos o analgésicos ^f	25.7	23.2	24.5	27.9	18.5	20.4

- a. El Estudio 1 fue realizado en los EE. UU. y en Suecia (NCT03760146).
b. N = número de participantes con cualquier dato del diario electrónico notificado después de la vacunación (después de la Vacunación 1 [Pprevnar 20 o Pprevnar 13] para los participantes en el Estudio 1 de 60 años de edad o más). Este valor es el denominador para los cálculos de porcentaje.
c. Leve = no interfiere con la actividad; moderada = alguna interferencia con la actividad; grave = impide la actividad diaria.
d. "Cualquiera" incluye a todos los participantes que notificaron una reacción como "leve", "moderada" o "grave" durante el Día 1 al Día 7 después de la vacunación.
e. "Cualquier reacción sistémica" incluye a todos los participantes que notificaron fiebre ≥38.0°C o cualquier otra reacción sistémica (fatiga, dolor de cabeza, dolor en las coyunturas o dolor muscular) como "leve", "moderada" o "grave" durante el Día 1 al Día 7 después de la vacunación.
f. No se recopiló la gravedad por el uso de medicamentos antipiréticos o analgésicos. Los números listados reflejan respuestas afirmativas (p. ej., número de reacciones notificadas).

Tabla 7. Porcentaje de participantes con reacciones sistémicas solicitadas, por gravedad máxima, dentro de los 7 días posteriores a la administración de la vacuna en personas de 65 años de edad o más con vacunación antineumocócica previa – Estudio 6^{a,b}

	Estado de vacunación antineumocócica previa ^c				
	PPSV23		Pprevnar 13		Pprevnar 13 y PPSV23
	Grupo de vacunas				
	Pprevnar 20 (N ^o =253) %	Pprevnar 13 (N ^o =121) %	Pprevnar 20 (N ^o =245) %	PPSV23 (N ^o =126) %	Pprevnar 20 (N ^o =125) %
Reacción sistémica					
Dolor muscular ^e					
Cualquiera ^f	32.0	31.4	33.9	46.0	37.6
Leve	26.1	24.0	25.3	31.7	28.0
Moderada	5.5	5.0	8.6	11.9	8.8
Grave	0.4	2.5	0	2.4	0.8
Fatiga ^e					
Cualquiera ^f	28.9	22.3	31.0	33.3	32.8
Leve	17.8	9.9	19.6	19.8	19.2
Moderada	11.1	9.9	10.2	13.5	12.0
Grave	0	2.5	1.2	0	1.6
Dolor de cabeza ^e					
Cualquiera ^f	17.8	18.2	13.5	21.4	19.2
Leve	12.6	12.4	9.8	20.6	12.8
Moderada	4.7	5.8	3.7	0.8	5.6
Grave	0.4	0	0	0	0.8
Dolor en las coyunturas ^e					
Cualquiera ^f	6.7	10.7	11.8	15.9	16.8
Leve	4.7	5.0	7.8	10.3	12.8
Moderada	2.0	5.0	4.1	5.6	4.0
Grave	0	0.8	0	0	0

Tabla 7. Porcentaje de participantes con reacciones sistémicas solicitadas, por gravedad máxima, dentro de los 7 días posteriores a la administración de la vacuna en personas de 65 años de edad o más con vacunación antineumocócica previa – Estudio 6^{a,b} (cont.)

	Estado de vacunación antineumocócica previa ^c				
	PPSV23		Pprevnar 13		Pprevnar 13 y PPSV23
	Grupo de vacunas				
	Pprevnar 20 (N ^o =253) %	Pprevnar 13 (N ^o =121) %	Pprevnar 20 (N ^o =245) %	PPSV23 (N ^o =126) %	Pprevnar 20 (N ^o =125) %
Reacción sistémica					
Fiebre					
≥38.0°C	0.8	0	0	1.6	0
≥38.0°C a 38.4°C	0.8	0	0	0.8	0
>38.4°C a 38.9°C	0	0	0	0.8	0
>38.9°C a 40.0°C	0	0	0	0	0
>40.0°C	0	0	0	0	0
Cualquier reacción sistémica ^g	51.8	43.8	50.2	59.5	52.8
Uso de medicamentos antipiréticos o analgésicos ^h	15.8	14.9	17.1	19.8	17.6

- a. El Estudio 6 fue realizado en los EE. UU. y en Suecia (NCT03835975).
b. Administración de etiqueta abierta de Pprevnar 20.
c. Incluye a los participantes que recibieron anteriormente PPSV23 ≥1 a ≤5 años antes de la inscripción (PPSV23), Pprevnar 13 ≥6 meses antes de la inscripción (Pprevnar 13) o Pprevnar 13 seguido por PPSV23 ≥1 año antes de la inscripción (Pprevnar 13 y PPSV23) en el estudio.
d. N = número de participantes con cualquier dato del diario electrónico notificado después de la vacunación. Este valor es el denominador para los cálculos de porcentaje.
e. Leve = no interfiere con la actividad; moderada = interfiere con la actividad; grave = impide la actividad diaria.
f. "Cualquiera" incluye a todos los participantes que notificaron una reacción como "leve", "moderada" o "grave" durante el Día 1 al Día 7 después de la vacunación.
g. "Cualquier reacción sistémica" incluye a todos los participantes que notificaron fiebre ≥38.0°C o cualquier otra reacción sistémica (fatiga, dolor de cabeza, dolor en las coyunturas o dolor muscular) como "leve", "moderada" o "grave" durante el Día 1 al Día 7 después de la vacunación.
h. No se recopiló la gravedad por el uso de medicamentos antipiréticos o analgésicos. Los números listados reflejan respuestas afirmativas (p. ej., número de reacciones notificadas).

Seguridad con la administración concomitante de la vacuna en participantes de ≥ 65 años de edad (Estudio 7)

En el Estudio 7, las tasas de las reacciones locales a la inyección de Pprevnar 20 dentro de los 10 días posteriores a la vacunación fueron similares entre los participantes que recibieron Pprevnar 20 y Flud Quadivalent de forma concomitante (Grupo 1) o por separado (Grupo 2). Las tasas de las reacciones sistémicas dentro de los 7 días posteriores a la administración de Pprevnar 20 fueron, en términos generales, numéricamente mayores en el Grupo 1 en comparación con el Grupo 2; no obstante, en general, la fiebre en ambos grupos fue poco frecuente (<1.5 %), y otras reacciones sistémicas (fatiga, dolor de cabeza, dolor muscular o dolor en las coyunturas) fueron principalmente de leves a moderadas (<0.9 % fueron graves). La proporción de los participantes con eventos adversos graves (EAG) ocurridos dentro de 1 mes posterior a la vacunación con Pprevnar 20 fue de 1.1 % para el Grupo 1 y de 1.7 % para el Grupo 2. Ningún evento adverso grave ocurrido dentro de 1 mes después de la vacunación con Pprevnar 20 se consideró relacionado con la vacunación.

6.2 Experiencia después de la comercialización con Pprevnar 13

La experiencia de seguridad después de la comercialización con Pprevnar 13 en personas de 6 semanas de edad o más es relevante para Pprevnar 20 debido a que las vacunas se fabrican y formulan de modo similar y contienen 13 de los mismos polisacáridos conjugados. Estas reacciones adversas se incluyen en función de uno o más de los factores siguientes: gravedad, frecuencia de la notificación o firmeza de la evidencia de una relación causal con la vacuna Pprevnar 13. Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia de manera confiable ni establecer una relación causal con la exposición al producto. Las reacciones adversas siguientes han sido notificadas espontáneamente durante el uso posterior a la aprobación de Pprevnar 13 y también se pueden observar en la experiencia después de la comercialización con Pprevnar 20.

- **Trastornos del sistema sanguíneo y linfático:** linfadenopatía localizada en la región del lugar de la inyección
- **Trastornos cardíacos:** cianosis (solo poblaciones pediátricas)
- **Trastornos generales y afecciones del lugar de administración:** dermatitis en el lugar de vacunación, prurito en el lugar de vacunación, urticaria en el lugar de vacunación
- **Trastornos del sistema inmunitario:** reacción anafiláctica/anafilactoide, incluido el choque
- **Trastornos del sistema nervioso:** hipotonía (solo poblaciones pediátricas)
- **Respiratorio:** apnea (solo poblaciones pediátricas)
- **Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo:** edema angioneurótico, eritema multiforme
- **Trastornos vasculares:** palidez (solo poblaciones pediátricas)

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Vacunación previa con PNEUMOVAX 23

En adultos, la recepción de PPSV23 de 1 a 5 años antes de Pprevnar 20 provocó una disminución de los títulos de media geométrica (GMT) de la actividad opsonofagocítica antineumocócica OPA para Pprevnar 20 en comparación con los GMT de OPA en beneficiarios que recibieron Pprevnar 13 al menos 6 meses antes de Pprevnar 20, y en comparación con los GMT de OPA en

beneficiarios que recibieron Pevnar 13 seguido por PPSV23, con la administración de la última dosis de PPSV23 al menos 1 año antes de Pevnar 20 [véase Ensayos clínicos (14.2)].

7.2 Terapias inmunosupresoras

Es posible que las personas con deficiencia de respuesta inmunitaria a raíz del uso de terapias inmunosupresoras (incluyendo radiación, corticosteroides, antimetabólitos, agentes alquílicos y agentes citotóxicos) no presenten una respuesta óptima a Pevnar 20.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgo

Todos los embarazos tienen un riesgo de defectos de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de los EE. UU., se estima que el riesgo hereditario de los principales defectos de nacimiento y abortos espontáneos en embarazos reconocidos clínicamente es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente. No existen estudios adecuados y bien controlados de Pevnar 20 en mujeres embarazadas. Los datos disponibles sobre Pevnar 20 administrado a mujeres embarazadas son insuficientes para informar sobre los riesgos asociados con la vacuna en el embarazo.

Se ha realizado un estudio de toxicidad desde el punto de vista del desarrollo en conejas que recibieron Pevnar 20 antes del apareamiento y durante la gestación. La dosis contenía 0.5 mL en cada ocasión (una dosis humana única es de 0.5 mL). Este estudio no reveló evidencia de daño al feto a causa de Pevnar 20 (véase Datos).

Datos

Datos en animales

En un estudio de toxicidad desde el punto de vista del desarrollo, se les administró a las conejas Pevnar 20 por inyección intramuscular dos veces antes del apareamiento (17 días y 4 días antes del apareamiento) y dos veces durante la gestación (días 10 y 24 de gestación), 0.5 mL/coneja/ocasión (una dosis humana única). No se observaron efectos adversos en el desarrollo anterior al destete. No hubo malformaciones fetales o variaciones relacionadas con la vacuna.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgo

No se sabe si Pevnar 20 se excreta en la leche humana. No hay datos disponibles para evaluar los efectos de Pevnar 20 en el lactante o en la producción/excreción de leche. Se deberían considerar los beneficios de salud y desarrollo de la lactancia junto con la necesidad clínica de Pevnar 20 por parte de la madre y cualquier efecto adverso potencial en el lactante como resultado de Pevnar 20 o de una afección materna subyacente. Para las vacunas preventivas, la afección materna subyacente es la susceptibilidad a la enfermedad prevenida por la vacuna.

8.4 Uso pediátrico

La seguridad de Pevnar 20 se ha establecido en personas de 6 semanas a 17 años de edad [véase Reacciones adversas (6.1)].

La eficacia de Pevnar 20 para la prevención de la enfermedad invasiva causada por *S. pneumoniae* serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F se ha establecido en personas de 6 semanas a 17 años de edad [véase Estudios clínicos (14.2)].

La eficacia de Pevnar 20 para la prevención de la otitis media causada por los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F se ha establecido en personas de 6 semanas a 5 años de edad [véase Estudios clínicos (14.1)].

La eficacia de Pevnar 20 en infantes y niños que iniciaron la vacunación a los 7 meses hasta los 17 años de edad y en niños de 15 meses a 17 años de edad previamente vacunados o vacunados incompletamente con una vacuna antineumocócica conjugada está respaldada por la evidencia de estudios clínicos en niños más pequeños que recibieron una serie de 4 dosis de Pevnar 20 y por la evidencia de estudios clínicos de vacunación de actualización con Pevnar 13 y Pevnar.

No se ha establecido la eficacia de Pevnar 20 para la prevención de la neumonía en individuos menores de 18 años de edad.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Pevnar 20 en personas menores de 6 semanas de edad.

8.5 Uso geriátrico

Del número total de sujetos de Pevnar 20 de 18 años de edad o más cuya seguridad se evaluó en los 3 ensayos clínicos principales (N=4263), el 26.7 % (n=1138) tenía 65 años de edad o más y el 1.7 % (n=72) tenía 80 años de edad o más [véase Ensayos clínicos (14.2)].

Los sujetos de 70 a 79 años de edad y de ≥80 años de edad que recibieron Pevnar 20 tuvieron los GMT de OPA más bajos para todos los serotipos de la vacuna antineumocócica en comparación con los sujetos de 18 a 49 años, 50 a 59 años y 60 a 64 años de edad que recibieron Pevnar 20 [véase Estudios clínicos (14.1)].

11 DESCRIPCIÓN

Pevnar 20, vacuna conjugada antineumocócica 20 valente, es una suspensión estéril de los sacáridos de los antígenos capsulares de *S. pneumoniae* serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F ligados individualmente a la proteína diftérica no tóxica CRM₁₉₇. Cada serotipo se cultiva en caldo de peptona de soya. Los polisacáridos individuales se purifican a través de un conjunto de métodos químicos y físicos. Los polisacáridos se activan químicamente y luego se conjugan directamente con el portador de la proteína CRM₁₉₇ a fin de formar el glicoconjugado. La proteína CRM₁₉₇ es una variante no tóxica de la toxina diftérica aislada de cultivos de la cepa C7 (B197) de *Corynebacterium diphtheriae* cultivada en un medio a base de ácidos casamino y extracto de levadura o en un medio químicamente definido. La proteína CRM₁₉₇ se purifica a través de un conjunto de métodos químicos y físicos. Los glicoconjugados individuales se purifican a través de un conjunto de métodos químicos y físicos y se analizan para determinar las proporciones de sacárido a proteína, tamaño molecular, sacárido libre y proteína libre.

Los glicoconjugados individuales se combinan para formular Pevnar 20. La potencia de la vacuna formulada se determina mediante la cuantificación de cada uno de los antígenos sacáridos y por las proporciones de sacárido a proteína en los glicoconjugados individuales. Cada dosis de 0.5 mL de la vacuna contiene una formulación aproximada de 2.2 µg de cada uno de los sacáridos de *S. pneumoniae* serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F; 4.4 µg de sacáridos 6B; 51 µg de proteína portadora CRM₁₉₇; 100 µg de polisorbato 80; 295 µg de amortiguador de succinato; 4.4 mg de cloruro de sodio y 125 µg de aluminio como aditivo de fosfato de aluminio.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

La protección contra la enfermedad neumocócica se confiere principalmente por anticuerpos (inmunoglobulina G [IgG] dirigida contra los polisacáridos capsulares) y OPA para la destrucción de *S. pneumoniae*. Pevnar 20 induce los anticuerpos IgG y OPA contra los 20 serotipos de la vacuna.

No se ha establecido un título de anticuerpos opsonicos o una concentración de IgG específica de serotipo que sea predictivo de la protección contra la enfermedad neumocócica invasiva o la neumonía neumocócica.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se ha evaluado el potencial de Pevnar 20 para causar carcinogénesis, genotoxicidad o deterioro de la fertilidad masculina. La vacunación de conejas con Pevnar 20 no tuvo efecto en la fertilidad femenina [véase Uso en poblaciones específicas (8.1)].

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Datos de la eficacia de Pevnar y Pevnar 13

La eficacia y efectividad de Pevnar y Pevnar 13 son relevantes para Pevnar 20, debido a que Pevnar, Pevnar 13 y Pevnar 20 se fabrican de modo similar. Además, Pevnar y Pevnar 20 contienen 7 de los mismos polisacáridos conjugados, y Pevnar 13 y Pevnar 20 contienen 13 de los mismos polisacáridos conjugados.

Datos de la eficacia de Pevnar en niños

Enfermedad neumocócica invasiva (ENI)

Pevnar obtuvo la licencia en los Estados Unidos para infantes y niños en el año 2000, luego de un ensayo clínico, doblemente ciego y aleatorizado en una población multiétnica en Northern California Kaiser Permanente (NCKP) de octubre de 1995 al 20 de agosto de 1998, en el que 37,816 infantes fueron asignados al azar para recibir Pevnar o una vacuna de control (una vacuna conjugada meningocócica del grupo C en investigación [MnCC]) a los 2, 4, 6 y 12 a 15 meses de edad. En este estudio, la eficacia de Pevnar contra la enfermedad invasiva debida a *S. pneumoniae* en los casos acumulados durante este período fue del 100 % tanto en el análisis por protocolo como por intención de tratar (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 75.4 %, 100 % y 81.7 %, 100 %, respectivamente). Los datos acumulados a través de un extenso período de seguimiento hasta el 20 de abril de 1999 resultaron en estimaciones de eficacia similares del 97.4 % en el análisis por protocolo y 93.9 % en el análisis por intención de tratar (IC del 95 %: 82.7 %, 99.9 % y 79.6 %, 98.5 %, respectivamente).

Otitis media aguda (OMA)

La eficacia de Pevnar contra la otitis media se evaluó en 2 ensayos clínicos: un ensayo con infantes finlandeses en el Instituto Nacional de Salud Pública y el ensayo de eficacia con infantes de los EE. UU. en NCKP.

El ensayo finlandés de otitis media (FinOM) fue un ensayo aleatorizado, doblemente ciego, en el que se aleatorizaron equitativamente 1,662 infantes para recibir Pevnar o una vacuna de control Recombivax HB (vacuna contra la hepatitis B (recombinante) [Hep B]) a los 2, 4, 6 y 12 a 15 meses de edad. En este estudio, realizado entre diciembre de 1995 y marzo de 1999, se les pidió a los padres de los participantes del estudio que trajeran a sus niños a las clínicas del estudio si el niño tenía infecciones respiratorias o síntomas que sugirieran OMA. Si se diagnosticó OMA, se realizó timpanocentesis y se cultivó el líquido del oído medio. Si se aisló *S. pneumoniae*, se realizó serotipificación. El criterio principal de valoración fue la eficacia contra los episodios de OMA causados por los serotipos de la vacuna en la población por protocolo.

La eficacia de la vacuna contra los episodios de OMA debidos a los serotipos de la vacuna evaluada en el ensayo finlandés fue del 57 % (IC del 95 %: 44 %, 67 %) en la población por protocolo y 54 % (IC del 95 %: 41 %, 64 %) en la población por intención de tratar. La eficacia de la vacuna frente a episodios de OMA por serotipos relacionados con la vacuna (6A, 9N, 18B, 19A, 23A), también evaluada en el ensayo finlandés, fue del 51 % (IC del 95 %: 27, 67) en la población por protocolo y del 44 % (IC del 95 %: 20, 62) en la población por intención de tratar. Hubo un aumento no significativo en los episodios de OMA causados por serotipos no relacionados con la vacuna en la población por protocolo, en comparación con los niños que recibieron la vacuna de control, lo que sugiere que los niños que recibieron Pevnar parecían tener un mayor riesgo de otitis media debido a serotipos neumocócicos no representados en la vacuna. Sin embargo, la vacunación con Pevnar redujo episodios de otitis media neumocócica en general. En el ensayo de NCKP, en el que el criterio de valoración fue toda la otitis media independientemente de la etiología, la eficacia de la vacuna fue del 7 % (IC del 95 %: 4 %, 10 %) y del 6 % (IC del 95 %: 4 %, 9 %), respectivamente, en los análisis por protocolo y por intención de tratar. También se evaluaron varios otros criterios de valoración finales de otitis media en los 2 ensayos.

En el ensayo de NCKP, la eficacia de Pevnar contra la otitis media se evaluó desde el inicio del ensayo en octubre de 1995 hasta abril de 1998. El análisis de otitis media incluyó a 34,146 infantes asignados al azar para recibir Pevnar (N=17,070), o la vacuna de control (N=17,076), a los 2, 4, 6 y 12 a 15 meses de edad. En este ensayo, no se realizó timpanocentesis de rutina y no se utilizó una definición estándar de otitis media por parte de los médicos del estudio. El criterio de valoración principal de otitis media fue la eficacia contra todos los episodios de otitis media en la población por protocolo. La OMA recurrente, definida como 3 episodios en 6 meses o 4 episodios en 12 meses, se redujo en un 9 % tanto en las poblaciones por protocolo como por intención de tratar (IC del 95 %: 3 %, 15 % en las poblaciones por protocolo e IC del

95 %: 4 %, 14 % en intención de tratar) en el ensayo de NCKP; se observó una tendencia similar en el ensayo finlandés. El ensayo de NCKP también demostró una reducción del 20 % (IC del 95 %: 2, 35) en la 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 tratar. Datos del ensayo de NCKP acumulados durante un periodo de seguimiento prolongado hasta el 20 de abril de 1999, en el que se incluyeron un total de 37,866 niños (18,925 en el grupo de Pevnar 13 y 18,941 en el grupo de control de MnCC), lo que resultó en estimaciones de eficacia de otitis media similares para todos los criterios de valoración.

Datos de la eficacia de Pevnar 13 en adultos

La eficacia de Pevnar 13 contra la neumonía neumocócica adquirida en la comunidad (CAP) tipo vacunal (VT) y la enfermedad neumocócica invasiva (IPD) se evaluó en un estudio aleatorizado, doblemente ciego, controlado con placebo (Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults [CAPITA]), realizado durante aproximadamente 4 años en Holanda. Un total de 84,496 participantes de 65 años de edad o más recibieron una dosis única de Pevnar 13 o placebo en una asignación al azar de 1:1; 42,240 participantes fueron vacunados con Pevnar 13 y 42,256 participantes fueron vacunados con placebo. Se notificaron afecciones crónicas de salud (asma, diabetes, enfermedades cardíacas, hepáticas y/o pulmonares) en el 42.3 % de los participantes en el estudio al inicio.

El objetivo principal era demostrar la eficacia de Pevnar 13 en la prevención de un primer episodio de CAP VT confirmada (definida como la presencia de ≥ 2 criterios clínicos específicos; radiografía de tórax consistente con CAP según lo determinado por un comité central de radiólogos, y ensayo positivo de detección de antígenos urinarios (UAD), específico para VT o aislamiento de *S. pneumoniae* VT de la sangre u otro lugar estéril). Los objetivos secundarios eran demostrar la eficacia de Pevnar 13 en la prevención de un primer episodio de: 1) CAP VT no bacteriémica/no invasiva (NB/NI) confirmada (un episodio de CAP VT para el que el resultado del hemocultivo y cualquier otro resultado de cultivo de lugar estéril fueron negativos para *S. pneumoniae*), y 2) IPD VT (la presencia de *S. pneumoniae* en un lugar estéril).

La vigilancia de la neumonía y la IPD sospechadas comenzó inmediatamente después de la vacunación y continuó durante la identificación de un número preespecificado de casos. Se excluyeron de todos los análisis a los participantes que tuvieron un episodio de CAP o IPD con el inicio de los síntomas en menos de los 14 días después de la vacunación.

La duración promedio de seguimiento por participante fue de 3.93 años. Pevnar 13 demostró una eficacia de la vacuna (VE) considerable desde el punto de vista estadístico en la prevención de los primeros episodios de CAP neumocócica VT, CAP neumocócica VT NB/NI e IPD VT (véase Tabla 8).

Tabla 8. Eficacia de la vacuna para los criterios de valoración de eficacia principales y secundarios – Población por protocolo

Criterio de valoración de eficacia	Número total de episodios	Grupo de vacunas		VE (%)	(IC del 95.2 %)
		Pevnar 13	Placebo		
		N=42,240	N=42,256		
Criterio de valoración principal: Primer caso confirmado de CAP neumocócica VT	139	49	90	45.6	(21.8, 62.5)
Criterio de valoración secundario: Primer caso confirmado de CAP neumocócica VT NB/NI	93	33	60	45	(14.2, 65.3)
Criterio de valoración secundario: Primer episodio de IPD VT	35	7	28	75	(41.1, 90.9)

Abreviaturas: CAP = neumonía adquirida en la comunidad; IC = intervalo de confianza; NB/NI = no bacteriémica/no invasiva; IPD = enfermedad neumocócica invasiva; VE = eficacia de la vacuna; VT = tipo vacunal.

14.2 Ensayos clínicos con Pevnar 20 en personas de 6 semanas a 15 meses de edad

Inmunogenicidad de Pevnar 20 en personas de 6 semanas a 15 meses de edad

La eficacia de Pevnar 20 contra la enfermedad neumocócica invasiva en personas de 6 semanas a 15 meses de edad se demostró con base en comparaciones de respuestas de anticuerpos específicos de serotipo 1 mes después de la Dosis 3 y 1 mes después de la Dosis 4 de Pevnar 20 a las respuestas de anticuerpos después de la vacunación con Pevnar 13.

Las respuestas de anticuerpos provocadas por Pevnar 20 y Pevnar 13 en estos grupos de edad se midieron mediante un inmunoanálisis múltiple de unión directa, específico de serotipo, de Luminex® (dLIA), diseñado para determinar la concentración de anticuerpos IgG de unión a polisacáridos específicos de serotipo y ensayos de OPA para medir títulos funcionales de OPA específicos de serotipo para los 20 serotipos neumocócicos de Pevnar 20. Una concentración de anticuerpos IgG específicos de serotipo correspondiente a ≥ 0.35 µg/mL usando el ensayo inmunoabsorbente de la enzima ligada (ELISA) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se ha utilizado como el valor umbral para la evaluación clínica de las vacunas neumocócicas conjugadas cuando se mide un mes después de la Dosis 3 de la serie de inmunización de 4 dosis. El dLIA, utilizado para medir la concentración de anticuerpos IgG, se unió al ELISA de la OMS para establecer los valores umbrales específicos del dLIA para cada serotipo de vacuna que corresponden al valor umbral establecido de ≥ 0.35 µg/mL del ELISA de la OMS.

En el Estudio 8, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, con control activo y doblemente ciego, los participantes se aleatorizaron en una proporción 1:1 para recibir Pevnar 20 (N=1004) o Pevnar 13 (N=993) en un programa de 4 dosis; se administró la vacuna a los 2, 4, 6 y 12 a 15 meses de edad. Pediarix e Hiberix se administraron concomitantemente con cada una de las 3 dosis infantiles. M-M-R II y VARIVAX se administraron con la cuarta dosis [véase Reacciones adversas (6.1) y Estudios clínicos (14.3)].

El estudio 8 evaluó las tasas de respuesta de IgG específicas de serotipo, las concentraciones medias geométricas (GMC) de IgG y los GMT de OPA medidos un mes después de la Dosis 3 y un mes después de la Dosis 4 para los 20 serotipos contenidos en Pevnar 20. Para cada uno de

los 13 serotipos compatibles, la respuesta de IgG en el grupo de Pevnar 20 se comparó con la respuesta correspondiente en el grupo de Pevnar 13. Para los 7 serotipos adicionales (serotipos 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F y 33F), la respuesta de IgG en el grupo de Pevnar 20 se comparó con la respuesta más baja entre los 13 serotipos de vacuna coincidentes, excluyendo el serotipo 3 en el grupo de Pevnar 13.

Respuestas de anticuerpos IgG antineumocócicos después de 3 Dosis de Pevnar 20

Las respuestas de anticuerpos IgG después de Pevnar 20 no fueron inferiores a las que siguieron a Pevnar 13 en 8 de los 13 serotipos compatibles y 6 de los 7 serotipos adicionales, según lo evaluado por el porcentaje de participantes que cumplen con la concentración predefinida de IgG de serotipo específico un mes después de la Dosis 3, utilizando un criterio de no inferioridad del 10 % (el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la diferencia en porcentajes [Pevnar 20 menos Pevnar 13] mayor que -10 %). Cinco de los 13 serotipos compatibles (serotipos 1, 3, 4, 9V y 23F) no cumplieron con los criterios preespecificados de no inferioridad, como los límites inferiores de los IC del 95 % bilaterales para la diferencia de porcentajes (Pevnar 20 menos Pevnar 13) fueron -12.1 %, -20.1 %, -12.0 %, -11.3 % y -11.4 %, respectivamente. Un serotipo adicional (serotipo 12F) tampoco cumplió con el criterio de NI en comparación con el serotipo 23F (el serotipo de Pevnar 13 con el porcentaje más bajo excluyendo el serotipo 3) en el grupo de Pevnar 13, el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la diferencia en porcentaje (Pevnar 20 menos Pevnar 13 más bajo) fue -41.6 % (Tabla 9).

Datos adicionales de las GMC de IgG un mes después de la Dosis 3 y datos de OPA un mes después de la Dosis 3, presentados en las Tablas 10 y 12, respectivamente, respaldan la eficacia de Pevnar 20 para cada uno de los 6 serotipos que no lograron cumplir el criterio de no inferioridad preespecificado.

Tabla 9. Porcentaje de participantes que cumplen con las concentraciones predefinidas de IgG antineumocócica específicas de serotipo un mes después de la Dosis 3 en participantes vacunados a los 2, 4 y 6 meses de edad – Estudio 8^a

Serotipos	Pevnar 20 N ^o =831-833	Pevnar 13 N ^o =801-802	Pevnar 20 menos Pevnar 13
	% (IC del 95 % ^a)	% (IC del 95 % ^a)	Diferencia de porcentaje ^d (IC del 95 % ^{d,e})
Serotipos			
1	79.8 (76.9, 82.5)	88.4 (86.0, 90.5)	-8.6 (-12.1, -5.1)
3	52.1 (48.6, 55.5)	67.6 (64.2, 70.8)	-15.5 (-20.1, -10.8)
4	79.7 (76.8, 82.4)	88.2 (85.7, 90.3)	-8.4 (-12.0, -4.9)
5	82.5 (79.7, 85.0)	86.8 (84.2, 89.1)	-4.3 (-7.8, -0.8)
6A	93.5 (91.6, 95.1)	95.9 (94.3, 97.2)	-2.4 (-4.6, -0.2)
6B	88.3 (85.9, 90.4)	92.4 (90.3, 94.1)	-4.1 (-7.0, -1.2)
7F	96.6 (95.2, 97.8)	97.6 (96.3, 98.6)	-1.0 (-2.7, 0.7)
9V	81.9 (79.1, 84.4)	89.8 (87.5, 91.8)	-7.9 (-11.3, -4.6)
14	93.4 (91.5, 95.0)	94.1 (92.3, 95.7)	-0.8 (-3.1, 1.6)
18C	92.6 (90.6, 94.2)	93.1 (91.2, 94.8)	-0.6 (-3.1, 1.9)
19A	97.1 (95.7, 98.1)	98.1 (96.9, 98.9)	-1.0 (-2.6, 0.5)
19F	96.9 (95.5, 98.0)	96.6 (95.1, 97.8)	0.2 (-1.5, 2.0)
23F	77.9 (74.9, 80.7)	85.5 (82.9, 87.9)	-7.6 (-11.4, -3.9)
Serotipos adicionales^f			
8	96.8 (95.3, 97.9)	1.9	11.2 (8.6, 14.0)
10A	82.2 (79.5, 84.8)	1.9	-3.3 (-6.9, 0.3)
11A	92.7 (90.7, 94.4)	1.9	7.1 (4.2, 10.2)
12F	48.0 (44.6, 51.5)	1.9	-37.5 (-41.6, -33.3)
15B	98.2 (97.0, 99.0)	1.9	12.7 (10.2, 15.4)
22F	98.3 (97.2, 99.1)	1.9	12.8 (10.3, 15.5)
33F	86.7 (84.2, 88.9)	1.9	1.1 (-2.2, 4.5)

Abreviaturas: IgG = inmunoglobulina G.

Nota: la concentración predefinida de IgG fue de ≥ 0.35 µg/mL para todos los serotipos, excepto para los serotipos 5, 6B, 12F y 19A, que fueron ≥ 0.23 µg/mL, ≥ 0.10 µg/mL, ≥ 0.69 µg/mL y ≥ 0.12 µg/mL respectivamente.

- El Estudio 8 se realizó en los Estados Unidos y el territorio de Puerto Rico (NCT04382326).
- N = número de participantes con resultados de ensayos válidos. Estos valores son los denominadores para los cálculos porcentuales correspondientes.
- IC bilateral exacto, con base en el método de Clopper y Pearson.
- Se cumplió la no inferioridad para un serotipo si el límite inferior del IC bilateral para la diferencia de porcentaje (Pevnar 20 menos Pevnar 13) > -10 % (criterio de no inferioridad del 10 %) para ese serotipo.
- IC bilateral con base en el método de Miettinen y Nurminen para la diferencia de proporciones, expresado en un porcentaje.
- Para los 7 serotipos adicionales, el porcentaje de participantes con la concentración de IgG predefinida para el serotipo 23F (serotipo de Pevnar 13 con el porcentaje más bajo, excluyendo el serotipo 3) en el grupo de Pevnar 13 se utilizó en el cálculo de la diferencia porcentual.
- Para los 7 serotipos adicionales, los porcentajes de participantes con concentraciones de IgG predefinidas para los serotipos 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F y 33F en el grupo de Pevnar 13 fueron 1.6 %, 1.2 %, 1.5 %, 0.1 %, 2.6 %, 0.9 % y 1.1 %, respectivamente.

Un mes después de la Dosis 3, las GMC de IgG en el grupo de Pevnar 20 no fueron inferiores a las GMC de IgG correspondientes en el grupo de Pevnar 13 para los 20 serotipos de la vacuna, incluidos los 6 serotipos que no alcanzaron el criterio de no inferioridad con base en el porcentaje de participantes que cumplieron las concentraciones de IgG predefinidas un mes después de la Dosis 3. Para cada uno de los 13 serotipos compatibles, las GMC de IgG en el grupo de Pevnar 20 no fueron inferiores a las GMC de IgG correspondientes en el grupo de Pevnar 13. Para cada uno de los 7 serotipos adicionales, las GMC de IgG en el grupo de Pevnar 20 no fueron inferiores a las GMC de IgG para el serotipo 19A (el resultado más bajo entre los 13 serotipos compatibles de la vacuna, excepto el serotipo 3) en el grupo de Pevnar 13 (Tabla 10).

Tabla 10. Las GMC de IgG (µg/mL) antineumocócica específica de serotipo y las proporciones de la GMC un mes después de la Dosis 3 en participantes vacunados a los 2, 4, 6 y 12 a 15 meses de edad – Estudio 8^a

Serotipo neumocócico	Prevna 20 N ^b =831-833	Prevna 13 N ^b =801-802	Prevna 20/ Prevna 13
	GMC ^c (IC del 95 % ^e)	GMC ^c (IC del 95 % ^e)	Proporción de GMC ^d (IC del 95 % ^{d,e})
Serotipos			
1	0.74 (0.70, 0.79)	1.14 (1.06, 1.22)	0.65 (0.59, 0.72)
3	0.36 (0.33, 0.38)	0.51 (0.48, 0.55)	0.70 (0.64, 0.76)
4	0.75 (0.70, 0.81)	1.08 (1.00, 1.17)	0.70 (0.63, 0.78)
5	0.66 (0.61, 0.71)	0.96 (0.88, 1.04)	0.69 (0.61, 0.77)
6A	1.95 (1.81, 2.10)	2.69 (2.48, 2.92)	0.72 (0.65, 0.81)
6B	0.61 (0.55, 0.68)	1.02 (0.91, 1.14)	0.60 (0.51, 0.70)
7F	1.71 (1.62, 1.81)	2.29 (2.16, 2.43)	0.75 (0.69, 0.81)
9V	0.87 (0.81, 0.93)	1.21 (1.12, 1.30)	0.72 (0.65, 0.80)
14	2.16 (2.01, 2.33)	2.72 (2.51, 2.95)	0.79 (0.71, 0.89)
18C	1.31 (1.23, 1.39)	1.71 (1.59, 1.84)	0.77 (0.70, 0.84)
19A	0.72 (0.67, 0.76)	0.91 (0.85, 0.97)	0.79 (0.72, 0.86)
19F	1.59 (1.50, 1.67)	2.00 (1.88, 2.12)	0.79 (0.73, 0.86)
23F	0.82 (0.75, 0.90)	1.25 (1.14, 1.37)	0.66 (0.58, 0.75)
Serotipos adicionales^f			
8	1.80 (1.70, 1.91)	1.98 (1.81, 2.16)	1.98 (1.81, 2.16)
10A	1.21 (1.09, 1.33)	1.32 (1.18, 1.49)	1.32 (1.18, 1.49)
11A	1.39 (1.30, 1.48)	1.52 (1.39, 1.67)	1.52 (1.39, 1.67)
12F	0.55 (0.50, 0.60)	0.60 (0.54, 0.67)	0.60 (0.54, 0.67)
15B	4.40 (4.11, 4.71)	4.82 (4.39, 5.30)	4.82 (4.39, 5.30)
22F	3.71 (3.45, 3.99)	4.06 (3.68, 4.48)	4.06 (3.68, 4.48)
33F	1.49 (1.36, 1.64)	1.64 (1.46, 1.83)	1.64 (1.46, 1.83)

Abreviaturas: GMC = concentración media geométrica; IgG = inmunoglobulina G; LLOQ = límite inferior de cuantificación.

Nota: los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se establecieron en 0.5 × LLOQ en el análisis.

a. El Estudio 8 se realizó en los Estados Unidos y el territorio de Puerto Rico (NCT04382326).

b. N = número de participantes con concentraciones de IgG válidas.

c. Las GMC y los IC bilaterales se calcularon exponenciando el logaritmo medio de las concentraciones y los IC correspondientes (con base en la distribución t de Student).

d. Se cumplió la no inferioridad para un serotipo si el límite inferior de la proporción de la GMC de IgG del IC bilateral (Prevna 20/Prevna 13) >0.5 (criterio de no inferioridad doble) para ese serotipo.

e. Los IC bilaterales se calcularon exponenciando las diferencias medias de los logaritmos de las concentraciones de IgG (Prevna 20 menos Prevna 13) y los IC correspondientes (con base en la distribución t de Student).

f. Para los 7 serotipos adicionales, la GMC de IgG para el serotipo 19A (serotipo de Prevna 13 con la GMC de IgG más baja, excepto el serotipo 3) en el grupo de Prevna 13 se utilizó en el cálculo de la proporción de GMC.

g. Para los 7 serotipos adicionales, las GMC de IgG para los serotipos 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F y 33F en el grupo de Prevna 13 fueron 0.02 µg/mL, 0.01 µg/mL, 0.02 µg/mL, 0.01 µg/mL, 0.03 µg/mL, 0.01 µg/mL y 0.02 µg/mL, respectivamente.

Respuestas de anticuerpos de IgG antineumocócica después de 4 Dosis de Prevna 20

Para cada uno de los 13 serotipos compatibles, las GMC de IgG en el grupo de Prevna 20 no fueron inferiores a las GMC de IgG correspondientes en el grupo de Prevna 13. Para cada uno de los 7 serotipos adicionales, las GMC de IgG en el grupo de Prevna 20 no fueron inferiores a la GMC de IgG para el serotipo 1 (el resultado más bajo entre los 13 serotipos compatibles de vacunas, excepto el serotipo 3) en el grupo de Prevna 13 (Tabla 11).

Tabla 11. Las GMC de IgG (µg/mL) antineumocócica específica de serotipo y las proporciones de la GMC un mes después de la Dosis 4 en participantes vacunados a los 2, 4, 6 y 12 a 15 meses de edad – Estudio 8^a

Serotipo	Prevna 20 N ^b =753-755	Prevna 13 N ^b =744-745	Prevna 20/ Prevna 13
	GMC ^c (IC del 95 % ^e)	GMC ^c (IC del 95 % ^e)	Proporción de GMC ^d (IC del 95 % ^{d,e})
Serotipos			
1	1.47 (1.37, 1.57)	2.12 (1.97, 2.27)	0.69 (0.63, 0.76)
3	0.56 (0.53, 0.60)	0.85 (0.80, 0.90)	0.66 (0.61, 0.73)
4	3.77 (3.52, 4.04)	4.84 (4.50, 5.22)	0.78 (0.70, 0.86)
5	1.87 (1.74, 2.00)	2.51 (2.33, 2.70)	0.74 (0.67, 0.82)
6A	9.01 (8.45, 9.61)	11.69 (10.91, 12.53)	0.77 (0.70, 0.85)
6B	4.01 (3.70, 4.35)	5.74 (5.27, 6.24)	0.70 (0.62, 0.79)
7F	3.91 (3.70, 4.14)	5.18 (4.88, 5.49)	0.76 (0.70, 0.82)
9V	3.44 (3.23, 3.67)	4.30 (4.02, 4.59)	0.80 (0.73, 0.88)
14	5.68 (5.27, 6.12)	6.34 (5.88, 6.83)	0.90 (0.81, 1.00)
18C	3.46 (3.24, 3.70)	4.69 (4.34, 5.05)	0.74 (0.67, 0.82)
19A	3.53 (3.30, 3.77)	4.13 (3.84, 4.45)	0.85 (0.77, 0.94)
19F	5.01 (4.68, 5.36)	5.79 (5.36, 6.25)	0.86 (0.78, 0.96)
23F	3.95 (3.63, 4.31)	6.18 (5.66, 6.75)	0.64 (0.57, 0.72)

Tabla 11. Las GMC de IgG (µg/mL) antineumocócica específica de serotipo y las proporciones de la GMC un mes después de la Dosis 4 en participantes vacunados a los 2, 4, 6 y 12 a 15 meses de edad – Estudio 8^a (cont.)

Serotipo	Prevna 20 N ^b =753-755	Prevna 13 N ^b =744-745	Prevna 20/ Prevna 13
	GMC ^c (IC del 95 % ^e)	GMC ^c (IC del 95 % ^e)	Proporción de GMC ^d (IC del 95 % ^{d,e})
Serotipos adicionales^f			
8	3.97 (3.73, 4.22)	1.98 (1.81, 2.16)	1.87 (1.71, 2.06)
10A	6.22 (5.75, 6.72)	1.32 (1.18, 1.49)	2.94 (2.64, 3.26)
11A	3.53 (3.31, 3.78)	1.52 (1.39, 1.67)	1.67 (1.51, 1.84)
12F	1.85 (1.73, 1.99)	0.60 (0.54, 0.67)	0.88 (0.79, 0.97)
15B	12.59 (11.78, 13.45)	4.82 (4.39, 5.30)	5.95 (5.39, 6.55)
22F	10.60 (9.92, 11.33)	4.06 (3.68, 4.48)	5.01 (4.54, 5.52)
33F	9.31 (8.71, 9.96)	1.64 (1.46, 1.83)	4.40 (3.99, 4.85)

Abreviaturas: GMC = concentración media geométrica; IgG = inmunoglobulina G; LLOQ = límite inferior de cuantificación.

Nota: los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se establecieron en 0.5 × LLOQ en el análisis.

a. El Estudio 8 se realizó en los Estados Unidos y el territorio de Puerto Rico (NCT04382326).

b. N = número de participantes con concentraciones de IgG válidas.

c. Las GMC y los IC bilaterales se calcularon exponenciando el logaritmo medio de las concentraciones y los IC correspondientes (con base en la distribución t de Student).

d. Se cumplió la no inferioridad para un serotipo si el límite inferior de la proporción de la GMC de IgG del IC bilateral (Prevna 20/Prevna 13) >0.5 (criterio de no inferioridad doble) para ese serotipo.

e. Los IC bilaterales se calcularon exponenciando las diferencias medias de los logaritmos de las concentraciones de IgG (Prevna 20 menos Prevna 13) y los IC correspondientes (con base en la distribución t de Student).

f. Para los 7 serotipos adicionales, la GMC de IgG para el serotipo 1 (serotipo de Prevna 13 con la GMC de IgG más baja, excepto el serotipo 3) en el grupo de Prevna 13 se utilizó en el cálculo de la proporción de GMC.

g. Para los 7 serotipos adicionales, las GMC de IgG para los serotipos 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F y 33F en el grupo de Prevna 13 fueron 0.03 µg/mL, 0.01 µg/mL, 0.02 µg/mL, 0.01 µg/mL, 0.02 µg/mL, 0.00 µg/mL y 0.01 µg/mL, respectivamente.

Respuestas de actividad opsonofagocítica después de 3 y 4 dosis de Prevna 20

Los GMT de OPA específicos de serotipo 1 mes después de la Dosis 3 y 1 mes después de la Dosis 4 se evaluaron descriptivamente en un subconjunto de participantes que habían recibido Prevna 20 y Prevna 13 en el Estudio 8 (Tabla 12). Para los serotipos 1, 3, 4, 9V, 23F y 12F, para los que no se cumplió la no inferioridad 1 mes después de la Dosis 3 (para el porcentaje de participantes que alcanzaron la concentración predefinida de IgG específica de serotipo), los GMT de OPA 1 mes después de la Dosis 3 fueron numéricamente similares entre los grupos para los 5 serotipos compatibles, y se generó una respuesta de anticuerpos de OPA para el serotipo adicional 12F.

Tabla 12. Los GMT de OPA neumocócica un mes después de la Dosis 3 y la Dosis 4 de una serie de 4 dosis – Estudio 8^a

Serotipo	Prevna 20 N ^b = 85-105 Después de la Dosis 3	Prevna 13 N ^b = 84-113 Después de la Dosis 3	Prevna 20 N ^b = 80-99 Después de la Dosis 4	Prevna 13 N ^b = 77-103 Después de la Dosis 4
	GMT ^c (IC del 95 % ^e)	GMT ^c (IC del 95 % ^e)	GMT ^c (IC del 95 % ^e)	GMT ^c (IC del 95 % ^e)
Serotipos				
1	26 (21, 33)	34 (27, 42)	36 (27, 48)	66 (50, 87)
3	51 (43, 61)	63 (53, 76)	62 (49, 78)	102 (86, 120)
4	339 (252, 455)	280 (207, 378)	621 (435, 887)	961 (714, 1294)
5	32 (27, 39)	39 (32, 47)	55 (45, 67)	69 (54, 87)
6A	910 (763, 1084)	936 (757, 1156)	1384 (1092, 1753)	1767 (1329, 2348)
6B	318 (242, 419)	516 (409, 651)	666 (489, 906)	1211 (861, 1703)
7F	1222 (1020, 1465)	1149 (926, 1424)	2022 (1673, 2444)	2099 (1741, 2531)
9V	661 (482, 906)	594 (421, 838)	2609 (1913, 3558)	3210 (2500, 4123)
14	415 (323, 535)	420 (330, 535)	667 (523, 850)	593 (462, 761)
18C	1153 (910, 1460)	996 (754, 1317)	1973 (1472, 2643)	2425 (1914, 3072)
19A	108 (78, 149)	109 (79, 151)	844 (622, 1145)	1357 (1007, 1829)
19F	84 (67, 105)	116 (90, 149)	246 (179, 337)	373 (272, 513)
23F	255 (186, 350)	295 (215, 406)	827 (554, 1235)	1532 (1118, 2100)
Serotipos adicionales				
8	665 (503, 880)	18 (17, 20)	1228 (901, 1673)	26 (21, 31)
10A	2558 (1869, 3501)	37 (33, 42)	3674 (2746, 4916)	57 (44, 74)
11A	289 (212, 395)	50 (46, 55)	2728 (1975, 3768)	69 (53, 89)
12F	7677 (5952, 9901)	28 (24, 33)	9320 (7037, 12343)	31 (26, 37)
15B	1560 (1090, 2233)	18 (16, 22)	3035 (2138, 4308)	23 (17, 30)
22F	6797 (5170, 8936)	9 (9, 9)	11077 (7956, 15422)	15 (11, 20)

Tabla 12. Los GMT de OPA neumocócica un mes después de la Dosis 3 y la Dosis 4 de una serie de 4 dosis – Estudio 8^a (cont.)

	Pprevnar 20 N ^o = 85-105 Después de la Dosis 3	Pprevnar 13 N ^o = 84-113 Después de la Dosis 3	Pprevnar 20 N ^o = 80-99 Después de la Dosis 4	Pprevnar 13 N ^o = 77-103 Después de la Dosis 4
	GMT ^c (IC del 95 % ^c)	GMT ^c (IC del 95 % ^c)	GMT ^c (IC del 95 % ^c)	GMT ^c (IC del 95 % ^c)
Serotipos adicionales				
33F	7388 (4803, 11365)	198 (177, 220)	19216 (13193, 27990)	363 (292, 451)

Abreviaturas: GMT = títulos de media geométrica; LLOQ = límite inferior de cuantificación; OPA = actividad opsonofagocítica.

Nota: los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se establecieron en $0.5 \times$ LLOQ en el análisis.

Nota: los títulos de OPA se determinaron en suero de subgrupos de participantes seleccionados al azar, lo que garantiza una representación equitativa de ambos grupos de vacunas.

a. El Estudio 8 se realizó en los Estados Unidos y el territorio de Puerto Rico (NCT04382326).

b. N = número de participantes con títulos de OPA válidos.

c. Los GMT y los IC bilaterales se calcularon exponenciando el logaritmo medio de los títulos y los IC correspondientes (con base en la distribución t de Student).

14.3 Ensayos clínicos con Pprevnar 20 en personas de 18 años de edad o más

Immunogenicidad de Pprevnar 20 en personas sin vacunación antineumocócica previa

La eficacia de Pprevnar 20 en adultos contra la enfermedad neumocócica invasiva causada por los 20 serotipos de la vacuna y contra la neumonía causada por los 13 serotipos en Pprevnar 13 se demostró con base en la inmunogenicidad comparativa con las vacunas antineumocócicas autorizadas en EE. UU. (Pprevnar 13 y PPSV23). El Estudio 1, realizado en Estados Unidos y Suecia, se diseñó para evaluar la no inferioridad inmunológica de Pprevnar 20 frente a Pprevnar 13 (para los 13 serotipos originales de *S. pneumoniae*) y de PPSV23 (para los 7 serotipos nuevos de *S. pneumoniae*) en personas de ≥ 60 años de edad que no recibieron la vacuna antineumocócica. Las respuestas de anticuerpos suscitadas por Pprevnar 20 y las vacunas antineumocócicas de control se midieron mediante ensayos de OPA en suero específicos de serotipo para los 20 serotipos neumocócicos un mes después de la vacunación. Los ensayos de OPA se utilizaron para medir los anticuerpos funcionales para *S. pneumoniae*.

El Estudio 1 incluyó a personas sanas y a personas inmunocompetentes con afecciones subyacentes estables, incluyendo la enfermedad cardiovascular crónica, enfermedad pulmonar crónica, trastornos renales, diabetes mellitus, enfermedad hepática crónica y afecciones médicas y conductas de riesgo (como el tabaquismo), que se sabe que aumentan el riesgo de contraer neumonía neumocócica grave e IPD. Se definió una afección médica estable como una afección médica que no requiere un cambio sustancial en la terapia en las 6 semanas previas (por ejemplo, un cambio a una nueva categoría de terapia debido al empeoramiento de la enfermedad) ni la hospitalización por el empeoramiento de la enfermedad dentro de las 12 semanas antes de recibir la vacuna del estudio.

Comparación de las respuestas inmunitarias de Pprevnar 20 frente a Pprevnar 13 y PPSV23 en personas de ≥ 60 años de edad sin vacunación antineumocócica previa

En un ensayo clínico aleatorizado, con control activo y doblemente ciego de no inferioridad (Estudio 1) de Pprevnar 20 en EE. UU. y Suecia, se inscribieron a personas de 18 años de edad o más sin vacunación antineumocócica anterior en 1 de 3 cohortes en función de su edad en el momento de la inscripción y aleatorizados para recibir Pprevnar 20 o el control. A los participantes de 60 años de edad o más se les asignó aleatoriamente (proporción 1:1) Pprevnar 20 seguido 1 mes después con un placebo de solución salina o Pprevnar 13 seguido 1 mes después con PPSV23.

Se calcularon los GMT específicos de los serotipos OPA antes de la primera vacunación y 1 mes después de cada administración de la vacuna. Se declaró la no inferioridad de las respuestas inmunitarias, los GMT de OPA 1 mes después de la administración de la vacuna, con Pprevnar 20 frente a una vacuna de control para un serotipo si el límite inferior del intervalo de confianza (IC) del 95 % bilateral de la proporción de GMT (Pprevnar 20/Pprevnar 13; Pprevnar 20/PPSV23) para ese serotipo fue mayor que 0.5.

En las personas de 60 años de edad o más, las respuestas inmunitarias a los 13 serotipos compatibles causadas por Pprevnar 20 no fueron inferiores a las respuestas inmunitarias a los serotipos causadas por Pprevnar 13 un mes después de la administración de la vacuna. Las respuestas inmunitarias a 6 de los 7 serotipos adicionales causadas por Pprevnar 20 no fueron inferiores a las respuestas inmunitarias de los mismos serotipos causadas por PPSV23 un mes después de la administración de la vacuna. La respuesta al serotipo 8 no cumplió con el criterio de no inferioridad desde el punto de vista estadístico preespecificado por un margen pequeño (el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la proporción de GMT fue 0.49 frente a >0.50) (Tabla 13).

En los análisis de apoyo, el 77.8 % de los participantes en el grupo de Pprevnar 20 lograron un aumento ≥ 4 veces en los títulos de OPA del serotipo 8 desde antes de la administración de la vacuna hasta 1 mes después de la vacunación.

Tabla 13. Los GMT de OPA 1 mes después de la vacunación en participantes de 60 años o más que recibieron Pprevnar 20 en comparación con Pprevnar 13 para los 13 serotipos compatibles y PPSV23 para los 7 serotipos adicionales (Estudio 1)^{a,b,c,d}

	Pprevnar 20 (N = 1157–1430)	Pprevnar 13 (N = 1390–1419)	PPSV23 (N = 1201–1319)	Comparación de vacunas
	GMT ^e	GMT ^e	GMT ^e	Proporción GMT ^e (IC del 95 %) ^e
Serotipos				
1	123	154		0.80 (0.71, 0.90)
3	41	48		0.85 (0.78, 0.93)

Tabla 13. Los GMT de OPA 1 mes después de la vacunación en participantes de 60 años o más que recibieron Pprevnar 20 en comparación con Pprevnar 13 para los 13 serotipos compatibles y PPSV23 para los 7 serotipos adicionales (Estudio 1)^{a,b,c,d} (cont.)

	Pprevnar 20 (N = 1157–1430)	Pprevnar 13 (N = 1390–1419)	PPSV23 (N = 1201–1319)	Comparación de vacunas
	GMT ^e	GMT ^e	GMT ^e	Proporción GMT ^e (IC del 95 %) ^e
Serotipos				
4	509	627		0.81 (0.71, 0.93)
5	92	110		0.83 (0.74, 0.94)
6A	889	1165		0.76 (0.66, 0.88)
6B	1115	1341		0.83 (0.73, 0.95)
7F	969	1129		0.86 (0.77, 0.96)
9V	1456	1568		0.93 (0.82, 1.05)
14	747	747		1.00 (0.89, 1.13)
18C	1253	1482		0.85 (0.74, 0.97)
19A	518	645		0.80 (0.71, 0.90)
19F	266	333		0.80 (0.70, 0.91)
23F	277	335		0.83 (0.70, 0.97)
Serotipos adicionales				
8	466		848	0.55 (0.49, 0.62)
10A	2008		1080	1.86 (1.63, 2.12)
11A	4427		2535	1.75 (1.52, 2.01)
12F	2539		1717	1.48 (1.27, 1.72)
15B	2398		769	3.12 (2.62, 3.71)
22F	3666		1846	1.99 (1.70, 2.32)
33F	5126		3721	1.38 (1.21, 1.57)

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; GMT = títulos de media geométrica; LLOQ = límite inferior de cuantificación; N = número de participantes; OPA = actividad opsonofagocítica; PPSV23 = vacuna antineumocócica polisacárida (23 valente).

a. El Estudio 1 fue realizado en EE. UU. y en Suecia (NCT03760146).

b. Se cumplió la no inferioridad para un serotipo si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la proporción de GMT (proporción de Pprevnar 20/comparador) fue mayor que 0.5 (criterio doble de no inferioridad).

c. Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se establecieron en $0.5 \times$ LLOQ en el análisis.

d. Población de inmunogenicidad evaluable.

e. Los GMT, las proporciones de GMT y los IC bilaterales asociados se basaron en el análisis de los títulos de OPA transformados logarítmicamente usando un modelo de regresión con el grupo de vacuna, el sexo, el tabaquismo, la edad en años en el momento de la vacunación y los títulos de OPA transformados logarítmicamente al inicio.

Estudios puente de inmunogenicidad en personas de 18 a 59 años de edad sin vacunación antineumocócica previa

En el Estudio 1 (descrito anteriormente), la eficacia de Pprevnar 20 en personas de 50 a 59 años de edad y en personas de 18 a 49 años de edad se infirió seguida de la comparación de la respuesta inmunitaria a cada uno de los 20 serotipos de la vacuna en cada uno de estos grupos de edades con las respuestas inmunitarias específicas de serotipo correspondientes en personas de 60 a 64 años de edad después de Pprevnar 20 (estudios puente de inmunogenicidad). En el Estudio 1, los participantes de 50 a 59 años de edad y de 18 a 49 años de edad sin vacunación antineumocócica previa fueron asignados aleatoriamente (proporción 3:1) para recibir 1 vacuna con Pprevnar 20 o Pprevnar 13. Se midieron los GMT de OPA específicos del serotipo antes de la administración de la vacuna y 1 mes después de la vacunación. Se realizó un análisis comparativo de Pprevnar 20 en el grupo de edad más joven frente a Pprevnar 20 en personas de 60 a 64 años de edad para cada serotipo de la vacuna para respaldar la indicación en personas de 18 a 49 años y de 50 a 59 años de edad. El estudio puente de inmunogenicidad se declararía exitoso si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la proporción GMT (Pprevnar 20 en participantes de 18 a 49 años de edad/60 a 64 años de edad y en participantes de 50 a 59 años de edad/60 a 64 años de edad) para los 20 serotipos fue >0.5 (el doble). Pprevnar 20 causó respuestas inmunitarias específicas de serotipo para cada uno de los 20 serotipos de la vacuna en los dos grupos de edad más jóvenes que estaban dentro del doble de las respuestas específicas de serotipo correspondientes en personas de 60 a 64 años de edad, cuando se midió 1 mes después de administrar la vacuna (Tabla 14).

Tabla 14. Comparación de los GMT de OPA 1 mes después de recibir Pevnar 20 en participantes de 18 a 49 años o 50 a 59 años de edad hasta participantes de 60 a 64 años de edad (Estudio 1)^{a,b,c,d}

	18 a 49 años (N = 251–317)	60 a 64 años (N = 765–941)	18 a 49 años en relación con 60 a 64 años	50 a 59 años (N = 266–320)	60 a 64 años (N = 765–941)	50 a 59 años en relación con 60 a 64 años
	GMT ^e	GMT ^e	Proporción GMT ^e (IC del 95 %) ^e	GMT ^e	GMT ^e	Proporción GMT ^e (IC del 95 %) ^e
Serotipos						
1	163	132	1.23 (1.01, 1.50)	136	132	1.03 (0.84, 1.26)
3	42	42	1.00 (0.87, 1.16)	43	41	1.06 (0.92, 1.22)
4	1967	594	3.31 (2.65, 4.13)	633	578	1.10 (0.87, 1.38)
5	108	97	1.11 (0.91, 1.36)	85	97	0.88 (0.72, 1.07)
6A	3931	1023	3.84 (3.06, 4.83)	1204	997	1.21 (0.95, 1.53)
6B	4260	1250	3.41 (2.73, 4.26)	1503	1199	1.25 (1.00, 1.56)
7F	1873	1187	1.58 (1.30, 1.91)	1047	1173	0.89 (0.74, 1.07)
9V	6041	1727	3.50 (2.83, 4.33)	1726	1688	1.02 (0.83, 1.26)
14	1848	773	2.39 (1.93, 2.96)	926	742	1.25 (1.01, 1.54)
18C	4460	1395	3.20 (2.53, 4.04)	1805	1355	1.33 (1.06, 1.68)
19A	1415	611	2.31 (1.91, 2.81)	618	600	1.03 (0.85, 1.25)
19F	655	301	2.17 (1.76, 2.68)	287	290	0.99 (0.80, 1.22)
23F	1559	325	4.80 (3.65, 6.32)	549	328	1.68 (1.27, 2.22)
Serotipos adicionales						
8	867	508	1.71 (1.38, 2.12)	487	502	0.97 (0.78, 1.20)
10A	4157	2570	1.62 (1.31, 2.00)	2520	2437	1.03 (0.84, 1.28)
11A	7169	5420	1.32 (1.04, 1.68)	6417	5249	1.22 (0.96, 1.56)
12F	5875	3075	1.91 (1.51, 2.41)	3445	3105	1.11 (0.88, 1.39)
15B	4601	3019	1.52 (1.13, 2.05)	3356	2874	1.17 (0.88, 1.56)
22F	7568	4482	1.69 (1.30, 2.20)	3808	4228	0.90 (0.69, 1.17)
33F	7977	5693	1.40 (1.10, 1.79)	5571	5445	1.02 (0.81, 1.30)

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; GMT = títulos de media geométrica; LLOQ = límite inferior de cuantificación; N = número de participantes; OPA = actividad opsonofagocítica; PPSV23 = vacuna antineumocócica polisacárida (vacuna 23 valente).

a. El Estudio 1 fue realizado en EE. UU. y en Suecia (NCT03760146).

b. Se cumplió el estudio puente de inmunogenicidad para un serotipo si el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la proporción de GMT (proporción de grupo de personas más jóvenes/grupo de 60 a 64 años de edad) fue mayor que 0.5 (criterio exitoso doble).

c. Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se establecieron en 0.5 x LLOQ en el análisis.

d. Población de inmunogenicidad evaluable.

e. Los GMT, las proporciones de GMT y los IC bilaterales asociados se basaron en el análisis de los títulos de OPA transformados logarítmicamente usando un modelo de regresión con el grupo de edad, el sexo, el tabaquismo y los títulos de OPA transformados logarítmicamente al inicio. Las comparaciones entre personas de 18 a 49 años de edad y las personas de 60 a 64 años de edad y entre personas de 50 a 59 años de edad y personas de 60 a 64 años de edad se basaron en modelos de regresión separados.

Inmunogenicidad de Pevnar 20 en personas vacunadas previamente con la vacuna antineumocócica

En un ensayo clínico de etiqueta abierta y aleatorizado (Estudio 6) se describieron las respuestas inmunitarias a Pevnar 20 en personas de 65 años de edad o más vacunadas previamente con PPSV23 (≥ 1 a ≤ 5 años antes de la inscripción), vacunadas previamente con Pevnar 13 (≥ 6 meses antes de la inscripción), o vacunadas previamente con Pevnar 13 seguido de PPSV23 (con vacunación PPSV23 ≥ 1 año antes de la inscripción). Los participantes en este ensayo clínico vacunados previamente con Pevnar 13 (solo Pevnar 13 o seguido de PPSV23) se inscribieron en lugares de los Estados Unidos, y los participantes vacunados previamente con PPSV23 solamente también se inscribieron en sitios de Suecia (35.5 % en esa categoría). Las respuestas inmunitarias causadas por Pevnar 20 se midieron con un ensayo de OPA.

Los GMT de OPA en los participantes que recibieron PPSV23 1 a 5 años antes de Pevnar 20 se redujeron en comparación con los GMT de OPA en participantes que recibieron Pevnar 13 al menos 6 meses antes, y en comparación con los GMT de OPA en participantes que recibieron Pevnar 13 seguido de PPSV23, con la última dosis de PPSV23 administrada al menos 1 año antes de Pevnar 20.

14.4 Administración concomitante de la vacuna

Personas de 6 semanas a 15 meses de edad

En el Estudio 8, la administración concomitante de Pediarix e Hiberix con cada una de las 3 dosis infantiles de Pevnar 20 o Pevnar 13 se evaluaron 1 mes después de la tercera dosis. La administración concomitante de dosis únicas de M-M-R II y VARIVAX con la cuarta dosis de Pevnar 20 o Pevnar 13 se evaluaron 1 mes después de la vacunación. No hubo evidencia de que Pevnar 20, en comparación con Pevnar 13, interfiriera con las respuestas de anticuerpos a estas vacunas administradas concomitantemente.

Personas de 65 años de edad o más

Ensayo clínico en personas para evaluar Pevnar 20 administrado con la vacuna contra la influenza con coadyuvante (Fluad Quadrivalent)

El Estudio 7 fue doblemente ciego y aleatorio, llevado a cabo en personas de 65 años de edad o más sin historial de vacunación antineumocócica previa o que habían recibido previamente PPSV23 y/o Pevnar 13 al menos 6 meses antes de su inscripción. Los participantes en el estudio fueron elegidos aleatoriamente en una proporción 1:1 para recibir Pevnar 20 administrado de forma concomitante con Fluad Quadrivalent, seguido aproximadamente un mes después de un placebo (Grupo 1, N=898) o que habían recibido Fluad Quadrivalent de forma concomitante con placebo, seguido aproximadamente un mes después por Pevnar 20 (Grupo 2, N=898). Los títulos de media geométrica (GMT) de la actividad opsonofagocítica (OPA) específicos del serotipo neumocócico se evaluaron 1 mes después de haberse administrado Pevnar 20, y los GMT del ensayo de inhibición de la hemaglutinación de la cepa de la vacuna contra la influenza (HAI) se evaluaron 1 mes después de Fluad Quadrivalent. Se cumplieron los criterios de no inferioridad para las comparaciones de los GMT de OPA (siendo el límite inferior del IC del 95 % bilateral de la proporción de los GMT [Grupo 1/Grupo 2] >0.5 , criterio doble de no inferioridad) para los 20 serotipos neumocócicos en Pevnar 20. También se cumplieron los criterios de no inferioridad para las comparaciones de los GMT de HAI (siendo el límite inferior del IC del 95 % bilateral de la proporción de los GMT [Grupo 1/Grupo 2] >0.67 , criterio de no inferioridad de 1.5 veces) para las 4 cepas de la vacuna contra la influenza.

16 CÓMO SE SUMINISTRA, ALMACENA Y MANEJA

Jeringa precargada, 1 dosis (10 unidades por paquete), NDC 0005-2000-10.

Jeringa precargada, 1 dosis (1 unidad por paquete), NDC 0005-2000-02.

Después de su envío, Pevnar 20 puede llegar a temperaturas entre 2 °C a 25 °C (de 36 °F a 77 °F).

A su recepción, conservar refrigerado de 2 °C a 8 °C (de 36 °F a 46 °F).

Las jeringas se deben almacenar en el refrigerador en posición horizontal para minimizar el tiempo de resuspensión.

No congelar. Desechar si la vacuna ha sido congelada.

Pevnar 20 se debe administrar lo antes posible después de ser retirado de refrigeración.

Pevnar 20 puede administrarse siempre y cuando el tiempo total (desviaciones múltiples acumulativas) fuera de refrigeración (a temperaturas entre 8 °C y 25 °C) no supere las 96 horas. También se permiten desviaciones múltiples acumulativas entre 0 °C y 2 °C siempre que el tiempo total entre 0 °C y 2 °C no supere las 72 horas. Estas, sin embargo, no son recomendaciones para el almacenamiento.

La punta de la tapa y el tapón del émbolo de la jeringa precargada no están hechos con látex de caucho natural.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Antes de administrar esta vacuna, informe a la persona lo siguiente:

- Los beneficios y riesgos potenciales de la inmunización con Pevnar 20 [véase *Advertencias y precauciones (5) y Reacciones adversas (6)*].
- Cualquier sospecha de reacciones adversas debe ser notificada a su profesional de la salud.

Es posible que el etiquetado de este producto haya sido actualizado. Para obtener la información de prescripción más reciente, por favor, visite www.pfizer.com.



Manufactured by

Wyeth Pharmaceuticals LLC

A subsidiary of Pfizer Inc.

Philadelphia, PA 19101

Licencia No. 3 del Gob. de EE. UU.

LAB-1436-3.0

Código CPT 90677