

PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN PARA LA PRESCRIPCIÓN

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para el uso seguro y efectivo de PREVNAR 13. Véase la información completa para la prescripción de PREVNAR 13.

PREVNAR 13 (Vacuna conjugada antineumocócica 13 valente [Proteína diftérica CRM₁₉₇]).

Suspensión para inyección intramuscular

Aprobación inicial en los EE. UU.: 2010

INDICACIONES Y USO

En niños de 6 semanas a 5 años de edad (antes de cumplir los 6 años), Prevnar 13 es una vacuna indicada para:

- la inmunización activa para la prevención de la enfermedad invasiva causada por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F de *Streptococcus pneumoniae*. (1.1)
- la inmunización activa para la prevención de otitis media causada por los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F de *Streptococcus pneumoniae*. No existen datos disponibles sobre la eficacia en otitis media para los serotipos 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A. (1.1)

En niños de 6 a 17 años de edad (antes de cumplir los 18 años), Prevnar 13 es una vacuna indicada para:

- la inmunización activa para la prevención de la enfermedad invasiva causada por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F de *Streptococcus pneumoniae*. (1.2)

En adultos de 18 años de edad y mayores, Prevnar 13 es una vacuna indicada para:

- la inmunización activa para la prevención de neumonía y de la enfermedad invasiva causada por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F de *Streptococcus pneumoniae*. (1.3)

Limitaciones del uso y la eficacia de Prevnar 13

- Prevnar 13 no protegerá contra enfermedades causadas por los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* que no estén en la vacuna. (1.4)

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Niños de 6 semanas a 5 años: la serie de inmunizaciones consiste de cuatro dosis administradas como una inyección intramuscular de 0.5 mL a los 2, 4 y 6 meses, y entre los 12 y 15 meses de edad. (2.3)

Niños de 6 a 17 años de edad: una dosis única. (2.5)

Adultos de 18 años de edad y mayores: una dosis única. (2.6)

FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

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

CONTRAINDICACIONES

Reacciones alérgicas intensas (p. ej. anafilaxia) a cualquiera de los componentes de Prevnar 13 o cualquier vacuna que contenga el toxoide diftérico. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se ha observado apnea después de la administración intramuscular de la vacuna en algunos lactantes prematuros. La decisión de cuándo administrar una vacuna intramuscular, incluida Prevnar 13, en lactantes prematuros debe basarse en el estado médico del lactante, así como en los beneficios y los riesgos potenciales de la vacuna. (5.3)

REACCIONES ADVERSAS

En lactantes y niños pequeños vacunados a los 2, 4, 6 y 12-15 meses de edad en ensayos clínicos en los EE. UU., las reacciones adversas solicitadas que se notificaron más comúnmente (>5%) fueron la irritabilidad (>70%), sensibilidad en el lugar de la inyección (>50%), disminución del apetito (>40%), disminución del sueño (>40%), incremento del sueño (>40%), fiebre (>20%), enrojecimiento en el lugar de la inyección (>20%) e hinchazón en el lugar de la inyección (>20%). (6.1)

En niños de 5 a 17 años de edad, las reacciones adversas solicitadas que se notificaron más comúnmente (>5%) fueron sensibilidad en el lugar de la inyección (>80%), enrojecimiento en el lugar de la inyección (>30%), hinchazón en el lugar de la inyección (>30%), irritabilidad (>20%), disminución del apetito (>20%), incremento del sueño (>20%), fiebre (>5%) y disminución del sueño (>5%). (6.1)

En adultos de 18 años de edad y mayores, las reacciones adversas solicitadas reportadas más comúnmente (>5%) fueron dolor en el lugar de la inyección (>50%), fatiga (>30%), dolor de cabeza (>20%), dolor muscular (>20%), dolor de coyunturas (>10%), disminución del apetito (>10%), enrojecimiento en el lugar de la inyección (>10%), hinchazón en el lugar de la inyección (>10%), limitación de movimiento del brazo (>10%), vómito (>5%), fiebre (>5%), escalofríos (>5%) y erupción (>5%). (6.2)

Para reportar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, sírvase contactar a Wyeth Pharmaceuticals LLC. al 1-800-438-1985, o a VAERS llamando al 1-800-822-7967 o visitando la página web <http://vaers.hhs.gov>.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Uso pediátrico: No se han establecido la seguridad y la eficacia de Prevnar 13 en niños de menos de 6 semanas de edad. (8.4)

Véase el n.º 17 para INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Revisado: 7/2019

INFORMACIÓN COMPLETA PARA LA PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Niños de 6 semanas a 5 años de edad
- 1.2 Niños de 6 a 17 años de edad
- 1.3 Adultos de 18 años de edad y mayores
- 1.4 Limitaciones del uso y la eficacia de Prevnar 13

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Preparación para la administración
- 2.2 Información sobre la administración
- 2.3 Programa de vacunación para lactantes y niños pequeños
- 2.4 Programa de vacunación para niños no vacunados de 7 meses a 5 años de edad
- 2.5 Programa de vacunación para niños de 6 a 17 años de edad
- 2.6 Programa de vacunación para adultos de 18 años de edad y mayores

3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Manejo de reacciones alérgicas
- 5.2 Alteración de la inmunocompetencia
- 5.3 Apnea en lactantes prematuros

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos con Prevnar 13 en niños de 6 semanas a 17 años de edad
- 6.2 Experiencia en ensayos clínicos con Prevnar 13 en adultos de ≥ 18 años de edad
- 6.3 Experiencia después de la comercialización de Prevnar 13 en lactantes y niños pequeños

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Inmunizaciones simultáneas
- 7.2 Terapias inmunosupresoras
- 7.3 Antipiréticos
- 7.4 Vacunación previa con PPSV23

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Poblaciones de alto riesgo

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Datos de eficacia
- 14.2 Ensayos clínicos con Prevnar 13 en niños de 6 semanas a 17 años de edad
- 14.3 Ensayos clínicos de inmunogenicidad de Prevnar 13 en adultos
- 14.4 Administración simultánea con otras vacunas

15 REFERENCIAS

16 CÓMO SE SUMINISTRA, ALMACENAMIENTO Y MANEJO

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

* Las secciones o subsecciones omitidas de la información completa para la prescripción no se enumeran.

INFORMACIÓN COMPLETA PARA LA PRESCRIPCIÓN

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Niños de 6 semanas a 5 años de edad

En niños de 6 semanas a 5 años de edad (antes de cumplir los 6 años), Pevnar 13® es una vacuna indicada para:

- la inmunización activa para la prevención de la enfermedad invasiva causada por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F de *Streptococcus pneumoniae*.
- la inmunización activa para la prevención de otitis media causada por los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F de *Streptococcus pneumoniae*. No existen datos disponibles sobre la eficacia en otitis media para los serotipos 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A.

1.2 Niños de 6 a 17 años de edad

En niños de 6 a 17 años de edad (antes de cumplir los 18 años), Pevnar 13 es una vacuna indicada para:

- la inmunización activa para la prevención de la enfermedad invasiva causada por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F de *Streptococcus pneumoniae*.

1.3 Adultos de 18 años de edad y mayores

En adultos de 18 años de edad y mayores, Pevnar 13 es una vacuna indicada para:

- la inmunización activa para la prevención de neumonía y de la enfermedad invasiva causada por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F de *Streptococcus pneumoniae*.

1.4 Limitaciones del uso y la eficacia de Pevnar 13

- Pevnar 13 no protegerá contra enfermedades causadas por los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* que no estén en la vacuna.

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Preparación para la administración

Dado que este producto es una suspensión que contiene un aditivo, debe agitarse vigorosamente justo antes de usarse, con el fin de obtener una suspensión blanca y homogénea en el envase de la vacuna. No use la vacuna si no se puede volver a suspender. Deben inspeccionarse visualmente los productos farmacéuticos parenterales para detectar partículas y descoloración antes de la administración [véase Descripción (11)]. Este producto no debe utilizarse si contiene partículas de materia o ha sufrido descoloración.

No mezclar Pevnar 13 con otras vacunas o productos en la misma jeringa.

2.2 Información sobre la administración

Para inyectarse por vía intramuscular solamente.

Cada dosis de 0.5 mL deberá inyectarse por vía intramuscular usando una aguja esterilizada con la jeringa precargada que se suministra. Las zonas de preferencia para aplicar la inyección son la parte anterolateral del muslo en lactantes y el músculo deltoides de la parte superior del brazo en niños pequeños, niños y adultos. La vacuna no debe inyectarse en el glúteo o en zonas donde puedan encontrarse los principales troncos nerviosos o vasos sanguíneos.

2.3 Programa de vacunación para lactantes y niños pequeños

Pevnar 13 debe administrarse en una serie de 4 dosis a los 2, 4 y 6 meses, y entre los 12 y los 15 meses de edad.

Tabla 1: Programa de vacunación para lactantes y niños pequeños

Dosis	Dosis 1 ^{a,b}	Dosis 2 ^b	Dosis 3 ^b	Dosis 4 ^c
Edad al recibir la dosis	2 meses	4 meses	6 meses	12 a 15 meses

^a La primera dosis puede aplicarse a partir de las 6 semanas de edad.

^b El intervalo recomendado entre dosis es de 4 a 8 semanas.

^c La cuarta dosis debería administrarse de los 12 a 15 meses aproximadamente y con un intervalo mínimo de 2 meses después de la tercera dosis.

2.4 Programa de vacunación para niños no vacunados de 7 meses a 5 años de edad

En los casos de niños de 7 meses a 5 años de edad que no han recibido Pevnar[®] o Pevnar 13, aplicará el programa de compensación en la Tabla 2:

Tabla 2: Programa de vacunación para niños no vacunados de 7 meses a 5 años de edad

Edad en la primera dosis	Número total de dosis de 0.5 mL
7 a 11 meses de edad	3 ^a
12 a 23 meses de edad	2 ^b
De 24 meses a 5 años de edad (antes de cumplir los 6 años)	1

^a Las primeras dos dosis con un intervalo mínimo de cuatro semanas entre sí; la tercera dosis después de que el niño cumpla su primer año, con un intervalo mínimo de dos meses después de la segunda dosis.

^b Dos dosis con un intervalo mínimo de dos meses entre sí.

Las respuestas inmunitarias que induce este programa de compensación pueden causar una disminución de las concentraciones de anticuerpos de algunos serotipos, en comparación con las concentraciones de anticuerpos después de 4 dosis de Pevnar 13 (administradas a los 2, 4 y 6 meses, y entre los 12 y los 15 meses de edad). En niños de 24 meses a 5 años de edad, se observó una disminución de las concentraciones de anticuerpos de algunos serotipos, en comparación con las concentraciones de anticuerpos después de 3 dosis de Pevnar 13 (administradas a los 2, 4 y 6 meses de edad).

2.5 Programa de vacunación para niños de 6 a 17 años de edad

En niños de 6 a 17 años de edad, Pevnar 13 se administra en una dosis única. Si se ha administrado Pevnar previamente, entonces se deberá dejar pasar 8 semanas antes de recibir Pevnar 13.

2.6 Programa de vacunación para adultos de 18 años de edad y mayores

Se administra Prevnar 13 en una dosis única.

3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

Prevnar 13 es una suspensión de 0.5 mL para inyección intramuscular disponible en una jeringa precargada para dosis única.

4 CONTRAINDICACIONES

Reacciones alérgicas graves (p. ej., anafilaxia) a cualquiera de los componentes de Prevnar 13 o cualquier vacuna que contenga el toxoide diftérico [*véase Descripción (11)*].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Manejo de reacciones alérgicas

Deberá tenerse siempre a la mano epinefrina y otros agentes adecuados para el control de reacciones alérgicas inmediatas, en caso de que se presente una reacción anafiláctica aguda después de la administración de Prevnar 13.

5.2 Alteración de la inmunocompetencia

Las personas con alteración de la inmunocompetencia, incluidas la que están en grupos específicos de alto riesgo de contraer enfermedad neumocócica invasiva (p. ej., personas con disfunción esplénica congénita o adquirida, infectados por VIH, tumores malignos, trasplante hematopoiético de células o síndrome nefrótico), pueden haber reducido sus respuestas de anticuerpos a la inmunización con Prevnar 13 [*véase Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

5.3 Apnea en lactantes prematuros

Se ha observado apnea después de la administración intramuscular de la vacuna en algunos lactantes prematuros. La decisión de cuándo administrar una vacuna intramuscular, incluida Prevnar 13, en lactantes prematuros debe basarse en el estado médico del lactante, así como en los beneficios y los riesgos potenciales de la vacuna.

6 REACCIONES ADVERSAS

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 los índices que se observan en los consultorios.

6.1 Experiencia en ensayos clínicos con Prevnar 13 en niños de 6 semanas a 17 años de edad

La seguridad de Prevnar 13 fue evaluada en 13 ensayos clínicos, en los cuales 4,729 lactantes (de 6 semanas a 11 meses de edad) y niños pequeños (de 12 a 15 meses de edad) recibieron al menos una dosis de Prevnar 13 y 2,760 lactantes y niños pequeños recibieron al menos una dosis de Prevnar como control activo. Los datos de seguridad de las primeras tres dosis están disponibles para los trece estudios de lactantes; los datos de la cuarta dosis están disponibles para diez estudios y los datos del seguimiento seis meses después están disponibles para siete estudios. El programa de vacunación y las vacunas de administración simultánea que se utilizaron en estos ensayos con lactantes se adhirieron a

las recomendaciones específicas de los países y las prácticas clínicas locales. No hubo diferencias significativas en cuanto a las características demográficas de los grupos de vacunación. El estudio estaba compuesto por las siguientes proporciones raciales: el 84.0% de los sujetos eran blancos, el 6.0% negros o afroestadounidenses, el 5.8% asiáticos y el 3.8% pertenecían a “otra” raza (la mayoría de ellos eran producto de la mezcla de dos razas). En general, el 52.3% de los sujetos eran lactantes varones.

Tres estudios en los EE. UU. (Estudios 1, 2 y 3)^{1,2,3} evaluaron la seguridad de Prevnar 13 al administrarse simultáneamente con las vacunas pediátricas de rutina en dicho país, a los 2, 4 y 6 meses, y entre los 12 y los 15 meses de edad. Las reacciones adversas solicitadas a nivel local y sistémico fueron registradas diariamente por los padres y guardianes en un diario electrónico durante los 7 días consecutivos posteriores a cada vacunación. En el caso de episodios adversos no solicitados, se supervisó a los sujetos del estudio desde la administración de la primera dosis hasta un mes después de la serie en los lactantes, y durante un mes después de la administración de la dosis en los niños pequeños. Durante la visita clínica para la cuarta dosis, se recopiló información sobre los episodios adversos graves y no solicitados, afecciones crónicas de salud recién diagnosticadas y hospitalizaciones —desde la consulta anterior hasta la visita clínica—; la misma información se recopiló también durante una entrevista telefónica con un guión programado, que se realizó 6 meses después de la cuarta dosis del estudio. También se recopiló información sobre episodios adversos graves durante todo el período del estudio. En términos generales, los datos de seguridad muestran una proporción similar de sujetos de Prevnar 13 y Prevnar al reportar episodios adversos graves. Una proporción similar de los sujetos que recibieron Prevnar 13 y Prevnar en estudios en los EE. UU. reportó reacciones adversas solicitadas tanto locales como sistémicas, además de episodios adversos no solicitados.

Episodios adversos graves en todos los estudios clínicos con lactantes y niños pequeños

Se recolectaron episodios adversos graves durante todo el período del estudio para los trece ensayos clínicos. Este período de reporte tiene mayor duración que el período de 30 días después de la vacunación que utilizan algunos estudios clínicos. Un período de reporte más extenso pudo haber sido la causa del mayor número de notificaciones de episodios adversos graves en un porcentaje mayor de sujetos, en comparación con otras vacunas. Los episodios adversos graves reportados después de la vacunación de lactantes y niños pequeños ocurrieron en el 8.2% de los sujetos que recibieron Prevnar 13 y en el 7.2% de los sujetos que recibieron Prevnar. Los episodios adversos graves que se observaron durante distintos períodos de estudio de Prevnar 13 y Prevnar, respectivamente, fueron: 1) 3.7% y 3.5% desde la primera dosis hasta la extracción de sangre aproximadamente 1 mes después de la serie para los lactantes; 2) 3.6% y 2.7% desde la extracción de sangre después de la serie para lactantes hasta la dosis para niños pequeños; 3) 0.9% y 0.8% desde la dosis para niños pequeños hasta la extracción de sangre aproximadamente 1 mes después de dicha dosis, y 4) 2.5% y 2.8% durante el período de seguimiento de 6 meses después de la última dosis.

Los episodios adversos graves más comúnmente notificados fueron en la clase de "Infecciones e infestaciones" en sistemas de órganos e incluyen: bronquiolitis (0.9%, 1.1%), gastroenteritis (0.9%, 0.9%) y neumonía (0.9%, 0.5%) para Prevnar 13 y Prevnar, respectivamente.

Hubo 3 fallecimientos (0.063%) entre los sujetos que recibieron Prevnar 13 y un fallecimiento (0.036%) entre los sujetos que recibieron Prevnar, todos como resultado del síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL). Estos índices de SMSL son congruentes con los índices poblacionales de SMSL por grupo etario del año 2000.

De los 6,839 sujetos que recibieron por lo menos una dosis de Prevnar 13 en los ensayos clínicos que se llevaron a cabo a nivel mundial, se informó de un episodio de reacción adversa de hipotonía-hiporespuesta (0.015%). De los 4,204 sujetos que recibieron por lo menos una dosis de Prevnar en los ensayos clínicos que se llevaron a cabo a nivel mundial, se informó de tres episodios de reacciones adversas de hipotonía-hiporespuesta (0.071%). Los cuatro episodios ocurrieron en el mismo ensayo clínico en Brasil, en el que los sujetos recibieron una vacuna celular completa contra la tos ferina al mismo tiempo que Prevnar 13 o Prevnar.

Reacciones adversas solicitadas en los tres estudios en lactantes y niños pequeños en los EE. UU.

Un total de 1,907 sujetos recibieron por lo menos una dosis de Prevnar 13 y 701 sujetos recibieron por lo menos una dosis de Prevnar en los tres estudios realizados en los EE. UU. (Estudios 1, 2 y 3)^{1,2,3}. La mayoría de los sujetos eran blancos (77.3%), el 14.2% eran negros o afroestadounidenses y el 1.7% eran asiáticos; el 79.1% de los sujetos no provenían de origen hispano o latino, y el 14.6% eran hispanos o latinos. En general, el 53.6% de los sujetos eran lactantes varones.

La incidencia y gravedad de las reacciones adversas solicitadas que ocurrieron durante los 7 días posteriores a cada dosis de Prevnar 13 o Prevnar administrada en lactantes y niños pequeños en los EE. UU. aparecen en las Tablas 3 y 4.

Tabla 3: Porcentaje de sujetos lactantes y niños pequeños en los EE. UU. que presentaron reacciones locales solicitadas en los puntos de inyección de Prevnar 13 o Prevnar durante los 7 días posteriores a cada vacunación a los 2, 4 y 6 meses, y entre los 12 y los 15 meses de edad^a

Reacción local calificada	Dosis 1		Dosis 2		Dosis 3		Dosis 4	
	Prevnar 13 (N ^b =1375-1612) %	Prevnar (N ^b =516-606) %	Prevnar 13 (N ^b =1069-1331) %	Prevnar (N ^b =405-510) %	Prevnar 13 (N ^b =998-1206) %	Prevnar (N ^b =348-446) %	Prevnar 13 (N ^b =874-1060) %	Prevnar (N ^b =283-379) %
Enrojecimiento ^c								
Cualquiera	24.3	26.0	33.3	29.7	37.1	36.6	42.3	45.5
Leve	23.1	25.2	31.9	28.7	35.3	35.3	39.5	42.7
Moderada	2.2	1.5	2.7	2.2	4.6	5.1	9.6	13.4 ^d
Grave	0	0	0	0	0	0	0	0
Hinchazón ^c								
Cualquiera	20.1	20.7	25.2	22.5	26.8	28.4	31.6	36.0 ^d
Leve	17.2	18.7	23.8	20.5	25.2	27.5	29.4	33.8
Moderada	4.9	3.9	3.7	4.9	3.8	5.8	8.3	11.2 ^d
Grave	0	0	0.1	0	0	0	0	0
Sensibilidad								
Cualquiera	62.5	64.5	64.7	62.9	59.2	60.8	57.8	62.5
Interfiere con el movimiento de extremidades	10.4	9.6	9.0	10.5	8.4	9.0	6.9	5.7

^a Los datos provienen de tres estudios primarios de seguridad en los EE. UU. (el estudio fase 2 de lactantes en los EE. UU. [número de ensayo clínico nacional (NCT, por sus siglas en inglés) NCT00205803] Estudio 1, el estudio fundamental de no inferioridad en los EE. UU. [NCT00373958] Estudio 2 y el estudio de concordancia en los EE. UU. [NCT00444457] Estudio 3). Todos los lactantes recibieron inmunizaciones rutinarias de administración simultánea. Las vacunas de administración simultánea y las vacunas conjugadas antineumocócicas se administraron en diferentes extremidades.

^b Número de sujetos que reportaron "Sí" al menos un día o "No" todos los días.

^c Se midieron los diámetros en unidades de plicómetro con números enteros del 1 al 14 o más de 14. Una unidad de plicómetro = 0.5 cm. Las medidas se redondearon al número entero más cercano. Las intensidades del endurecimiento y eritema después se caracterizaron como Leve (0.5 a 2.0 cm), Moderada (2.5 a 7.0 cm) o Grave (>7.0 cm).

^d Diferencia estadística considerable $p < 0.05$. Sin ajustes por multiplicidad.

Tabla 4: Porcentaje de sujetos lactantes y niños pequeños en los EE. UU. que presentaron reacciones adversas sistémicas solicitadas durante los 7 días posteriores a cada vacunación a los 2, 4 y 6 meses, y entre los 12 y los 15 meses de edad^{a,b}

	Dosis 1		Dosis 2		Dosis 3		Dosis 4	
Episodios sistémicos calificados	Prevnar 13 (N ^a =1360 - 1707) %	Prevnar (N ^a =497- 640) %	Prevnar 13 (N ^a =1084- 1469) %	Prevnar (N ^a =409- 555) %	Prevnar 13 (N ^a =997- 1361) %	Prevnar (N ^a =354- 521) %	Prevnar 13 (N ^a =850- 1227) %	Prevnar (N ^a =278- 436) %
Fiebre ^c								
Cualquiera	24.3	22.1	36.5	32.8	30.3	31.6	31.9	30.6
Leve	23.6	21.7	34.9	31.6	29.1	30.2	30.3	30.0
Moderada	1.1	0.6	3.4	2.8	4.2	3.3	4.4	4.6
Grave	0.1	0.2	0.1	0.3	0.1	0.7	1.0	0
Disminución del apetito	48.3	43.6	47.8	43.6	47.6	47.6	51.0	49.4
Irritabilidad	85.6	83.6	84.8	80.4	79.8	80.8	80.4	77.8
Incremento de sueño	71.5	71.5	66.6	63.4	57.7	55.2	48.7	55.1
Disminución de sueño	42.5	40.6	45.6	43.7	46.5	47.7	45.3	40.3

^a Número de sujetos que reportaron "Sí" al menos un día o "No" todos los días.

^b Los datos provienen de tres estudios primarios de seguridad en los EE. UU. (el estudio fase 2 de lactantes en los EE. UU. [NCT00205803] Estudio 1, el estudio fundamental de no inferioridad en los EE. UU. [NCT00373958] Estudio 2 y el estudio de concordancia en los EE. UU. [NCT00444457] Estudio 3). Todos los lactantes recibieron inmunizaciones de administración simultánea rutinarias. Las vacunas simultáneas y las vacunas conjugadas antineumocócicas se administraron en diferentes extremidades.

^c Clasificación de fiebre: Leve (≥ 38 °C pero ≤ 39 °C), Moderada (> 39 °C pero ≤ 40 °C) y Grave (> 40 °C). No se calificó ningún otro episodio sistémico aparte de fiebre. Los padres notificaron el uso de medicamentos antipiréticos para tratar o prevenir síntomas en un 62 a un 75% de los sujetos después de alguna de las 4 dosis. No hubo diferencias estadísticas en las frecuencias de reacciones adversas reportadas entre los grupos de Prevnar 13 y Prevnar.

Las tasas de incidencia de cualquier tipo de fiebre (≥ 38.0 °C) fueron similares en los días 1 y 2 después de cada dosis de Prevnar 13 en comparación con después de cada dosis de Prevnar administrada a lactantes y niños pequeños en los EE. UU. (día 1 = día de la vacuna). Después de la dosis 1, se reportó fiebre en 11.0-12.7% en el día 1 y 6.4-6.8% en el día 2. Después de la dosis 2, se reportó fiebre en 12.3-13.1% en el día 1 y 12.5-12.8% en el día 2. Después de la dosis 3, se reportó fiebre en 8.0-9.6% en el día 1 y 9.1-10.5% en el día 2. Y después de la dosis 4, se reportó fiebre en 6.3-6.4% en el día 1 y 7.3-9.7% en el día 2.

Reacciones adversas no solicitadas en los tres estudios de seguridad en lactantes y niños pequeños en los EE. UU.

Las siguientes reacciones se clasificaron como reacciones adversas a medicamentos en función de la experiencia del uso de Prevnar 13 en ensayos clínicos:

Reacciones en más del 1% de lactantes y niños pequeños: diarrea, vómito y erupción.

Reacciones en menos del 1% de lactantes y niños pequeños: llanto, reacción de hipersensibilidad (incluida la edema facial, disnea y broncoespasmos), convulsiones (incluidas las convulsiones febriles), y urticaria o erupción semejante a urticaria.

Evaluaciones de seguridad en los estudios de compensación en lactantes y niños hasta los 5 años de edad

En un estudio de compensación⁴ para poner a los sujetos al día con el calendario de vacunación en Polonia (Estudio 4), 354 niños (de 7 meses a 5 años de edad) recibieron por lo menos una dosis de Pevnar 13 y se les supervisó por temas de seguridad. Todos los sujetos en este estudio eran de raza blanca y no eran de origen hispano. En general, el 49.6% de los sujetos eran lactantes varones. La incidencia y gravedad de las reacciones adversas solicitadas, que ocurrieron durante los 4 días posteriores a cada dosis de Pevnar 13, en niños de 7 meses a 5 años de edad que nunca habían recibido una vacuna antineumocócica, se muestran en las Tablas 5 y 6.

Tabla 5: Porcentaje de sujetos de 7 meses a 5 años de edad que sufrieron reacciones locales solicitadas durante los 4 días después de recibir cada vacuna de compensación de Pevnar 13^a

Reacción local calificada	7 a 11 meses			12 a 23 meses		24 meses a 5 años
	Dosis 1 N ^b =86 %	Dosis 2 N ^b =86-87 %	Dosis 3 N ^b =78-82 %	Dosis 1 N ^b =108-110 %	Dosis 2 N ^b =98-106 %	Dosis 1 N ^b =147-149 %
Enrojecimiento ^c						
Cualquiera	48.8	46.0	37.8	70.0	54.7	50.0
Leve	41.9	40.2	31.3	55.5	44.7	37.4
Moderada	16.3	9.3	12.5	38.2	25.5	25.7
Grave	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Hinchazón ^c						
Cualquiera	36.0	32.2	25.0	44.5	41.0	36.9
Leve	32.6	28.7	20.5	36.7	36.2	28.2
Moderada	11.6	14.0	11.3	24.8	12.1	20.3
Grave	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Sensibilidad						
Cualquiera	15.1	15.1	15.2	33.3	43.7	42.3
Interfiere con el movimiento de extremidades	1.2	3.5	6.4	0.0	4.1	4.1

^a Estudio realizado en Polonia (NCT00452452) Estudio 4.
^b Número de sujetos que reportaron "Sí" al menos un día o "No" todos los días.
^c Se midieron los diámetros en unidades de plicómetro con números enteros del 1 al 14 o más de 14. Una unidad de plicómetro = 0.5 cm. Las medidas se redondearon al número entero más cercano. Las intensidades de enrojecimiento e hinchazón fueron entonces caracterizadas como Leve (0.5 a 2.0 cm), Moderada (2.5 a 7.0 cm) o Grave (>7.0 cm).

Tabla 6: Porcentaje de sujetos de 7 meses a 5 años de edad que sufrieron reacciones sistémicas adversas solicitadas durante los 4 días posteriores a cada vacuna de compensación de Pevnar 13^a

Reacción sistémica	7 a 11 meses			12 a 23 meses		24 meses a 5 años
	Dosis 1 N ^b =86-87 %	Dosis 2 N ^b =86-87 %	Dosis 3 N ^b =78-81 %	Dosis 1 N ^b =108 %	Dosis 2 N ^b =98-100 %	Dosis 1 N ^b =147-148 %
Fiebre ^c						
Leve	3.4	8.1	5.1	3.7	5.1	0.7
Moderada	1.2	2.3	1.3	0.9	0.0	0.7
Grave	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Disminución del apetito	19.5	17.2	17.5	22.2	25.5	16.3
Irritabilidad	24.1	34.5	24.7	30.6	34.0	14.3
Incremento de sueño	9.2	9.3	2.6	13.0	10.1	11.6
Disminución de sueño	24.1	18.4	15.0	19.4	20.4	6.8
^a Estudio realizado en Polonia (NCT00452452) Estudio 4. ^b Número de sujetos que reportaron "Sí" al menos un día o "No" todos los días. ^c Clasificación de fiebre: Leve (≥ 38 °C pero ≤ 39 °C), Moderada (> 39 °C pero ≤ 40 °C) y Grave (> 40 °C). No se calificó ningún otro episodio sistémico aparte de fiebre.						

Un estudio en los EE. UU.⁵ (Estudio 5) evaluó el uso de Pevnar 13 en niños previamente inmunizados con Pevnar. En este ensayo de etiqueta abierta, 596 niños saludables en edades de 15 a 59 meses, a los que se había vacunado anteriormente con un mínimo de 3 dosis de Pevnar, recibieron 1 o 2 dosis de Pevnar 13. Los niños en edades de 15 a 23 meses (grupo 1) recibieron 2 dosis y los niños en edades de 24 a 59 meses (grupo 2) recibieron 1 dosis. La mayoría de los sujetos eran blancos (74.3%), el 14.9% eran negros o afroestadounidenses y el 1.2% eran asiáticos; el 89.3% de los sujetos no eran de origen hispano o latino, y el 10.7% eran hispanos o latinos. En general, el 52.2% de los sujetos eran varones.

La incidencia y gravedad de las reacciones adversas solicitadas, que ocurrieron durante los 7 días posteriores a cada dosis de Pevnar 13 administrada en niños de 15 a 59 meses de edad, se muestran en las Tablas 7 y 8.

Tabla 7: Porcentaje de sujetos de 15 a 59 meses de edad, previamente vacunados con 3 o 4 dosis para lactantes de Pevnar, en quienes se notificaron reacciones locales solicitadas durante los 7 días posteriores a una vacuna suplementaria de Pevnar 13^a

	15 a 23 meses ^b		24 a 59 meses ^c
Reacción local calificada	1 dosis de Pevnar 13 3 dosis previas de Pevnar N ^d =67-72 %	1 dosis de Pevnar 13 4 dosis previas de Pevnar N ^d =154-184 %	1 dosis de Pevnar 13 3 o 4 dosis previas de Pevnar N ^d =209-238 %
Enrojecimiento ^e			
Cualquiera	26.4	28.2	35.4
Leve	18.8	24.3	31.1
Moderada	11.4	7.5	12.1
Grave	1.5	0.0	0.0
Hinchazón ^e			
Cualquiera	23.9	19.6	20.7
Leve	18.6	16.4	17.2
Moderada	8.8	8.1	7.5
Grave	0.0	0.0	0.0
Sensibilidad			
Cualquiera	48.6	47.3	62.6
Interfiere con el movimiento de extremidades	5.9	6.4	10.7
^a Estudio realizado en los EE. UU. NCT00761631 (Estudio 5). ^b No se muestran los datos de la segunda dosis. ^c Los datos de este grupo etario aparecen como un solo resultado, ya que el 95% de los niños recibieron 4 dosis de Pevnar antes de inscribirse. ^d Número de sujetos que reportaron "Sí" al menos un día o "No" todos los días. ^e Se midieron los diámetros en unidades de plicómetro con números enteros del 1 al 14 o más de 14. Una unidad de plicómetro = 0.5 cm. Las medidas se redondearon al número entero más cercano. La intensidad de enrojecimiento e hinchazón fue caracterizada como Leve (0.5 a 2.0 cm), Moderada (2.5 a 7.0 cm) o Grave (>7.0 cm).			

Tabla 8: Porcentaje de sujetos de 15 a 59 meses de edad, previamente vacunados con 3 o 4 dosis para lactantes de Prevnar, en quienes se notificaron reacciones sistémicas adversas solicitadas durante los 7 días posteriores a una vacuna suplementaria de Prevnar 13^a

Reacción sistémica	15 a 23 meses ^b		24 a 59 meses ^c
	1 dosis de Prevnar 13 3 dosis previas de Prevnar N ^d =66-75 %	1 dosis de Prevnar 13 4 dosis previas de Prevnar N ^d =154-189 %	1 dosis de Prevnar 13 3 o 4 dosis previas de Prevnar N ^e =209-236 %
Fiebre ^e			
Cualquiera	19.1	19.9	8.1
Leve	16.2	17.4	7.6
Moderada	6.1	3.9	1.9
Grave	0.0	0.0	0.5
Disminución del apetito	44.4	39.3	28.1
Irritabilidad	73.3	65.1	45.8
Incremento de sueño	35.2	35.3	18.8
Disminución de sueño	25.0	29.7	14.8

^a Estudio realizado en los EE. UU. NCT00761631 (Estudio 5).
^b No se muestran los datos de la segunda dosis.
^c Los datos de este grupo etario aparecen como un solo resultado, ya que el 95% de los niños recibieron 4 dosis de Prevnar antes de inscribirse.
^d Número de sujetos que reportaron "Sí" al menos un día o "No" todos los días.
^e Clasificación de Fiebre: Leve (≥ 38 °C pero ≤ 39 °C), Moderada (> 39 °C pero ≤ 40 °C) y Grave (> 40 °C). No se calificó ningún otro episodio sistémico aparte de fiebre.

Experiencia en ensayos clínicos con Prevnar 13 en niños de 5 a 17 años de edad

Se evaluó la seguridad de Prevnar 13 en un estudio realizado en los EE. UU.⁵ (Estudio 5), en niños de 5 a 9 años de edad, que habían sido previamente inmunizados con al menos una dosis de Prevnar, y en niños de 10 a 17 años de edad que no habían recibido previamente la vacuna neumocócica. En este ensayo de etiqueta abierta, 592 niños, incluidos aquellos con asma, recibieron una sola dosis de Prevnar 13. El porcentaje de niños de 5 a 9 años de edad que recibieron 3 y 4 dosis previas de Prevnar fue de 29.1% y 54.5% respectivamente.

La mayoría de los sujetos eran blancos (72.8%), el 21.8% eran negros o afroestadounidenses y el 1.5% eran asiáticos; el 91.4% de los sujetos no eran de origen hispano o latino y el 8.6% eran hispanos o latinos. En general, el 51.2% de los sujetos eran varones.

La incidencia y gravedad de las reacciones adversas solicitadas, que ocurrieron durante los 7 días posteriores a cada dosis de Prevnar 13 administrada en niños de 5 a 17 años de edad, se muestran en las Tablas 9 y 10.

Tabla 9 – Porcentaje de sujetos de 5 a 17 años de edad, en quienes se notificaron reacciones locales solicitadas durante los 7 días posteriores a una vacuna de Prevnar 13^a

Reacción local	Grupo de vacuna (como se administró)					
	Prevnar 13			Prevnar 13		
	(5 a 9 años)			(10 a 17 años)		
	N ^b	n ^c	%	N ^b	n ^c	%
Enrojecimiento						
Cualquiera	233	100	42.9	232	70	30.2
Leve ^d	226	63	27.9	226	48	21.2
Moderada ^d	218	48	22.0	221	31	14.0
Grave ^d	212	7	3.3	213	4	1.9
Hinchazón						
Cualquiera	226	85	37.6	233	86	36.9
Leve ^d	220	48	21.8	221	50	22.6
Moderada ^d	219	48	21.9	226	48	21.2
Grave ^d	211	7	3.3	214	4	1.9
Sensibilidad						
Cualquiera	265	230	86.8	283	252	89.0
Considerable ^e	221	43	19.5	242	106	43.8

^a Estudio realizado en los EE. UU. NCT00761631 (Estudio 5).

^b N = número de sujetos que reportaron "Sí" al menos un día o "No" todos los días.

^c n = número de sujetos que reportaron la característica específica.

^d Leve, 0.5 – 2.0 cm; moderada, 2.5 – 7.0 cm; grave, >7.0 cm.

^e Considerable = presente e interfirió con el movimiento de las extremidades.

Tabla 10: Porcentaje de sujetos de 5 a 17 años de edad, en quienes se notificaron reacciones sistémicas adversas solicitadas durante los 7 días posteriores a la vacuna de Prevnar 13^a

Episodio sistémico	Grupo de vacuna (como se administró)					
	Prevnar 13			Prevnar 13		
	(5 a 9 años)			(10 a 17 años)		
	N ^b	n ^c	%	N ^b	n ^c	%
Cualquier tipo de fiebre ≥ 38 °C	214	13	6.1	214	12	5.6
Leve ^d	212	9	4.2	214	11	5.1
Moderada ^d	212	5	2.4	212	1	0.5
Grave ^d	210	1	0.5	212	1	0.5
Disminución del apetito	227	52	22.9	223	51	22.9
Irritabilidad	234	73	31.2	234	59	25.2
Incremento de sueño	226	48	21.2	229	61	26.6
Disminución de sueño	212	12	5.7	224	42	18.8
Erupción (urticaria)	213	4	1.9	214	3	1.4

^a Estudio realizado en los EE. UU. NCT00761631 (Estudio 5).

^b N = número de sujetos que reportaron "Sí" al menos un día o "No" todos los días.

^c n = número de sujetos que reportaron el episodio.

^d Clasificación de Fiebre: Leve (≥ 38 °C pero ≤ 39 °C), Moderada (> 39 °C pero ≤ 40 °C), y Grave (> 40 °C). No se calificó ningún otro episodio sistémico aparte de fiebre. Los padres de familia reportaron el uso de medicamentos antipiréticos para tratar o prevenir los síntomas en 45.1% y 33.1% de los sujetos de 5 a 9 años de edad y de 10 a 17 años de edad, respectivamente.

6.2 Experiencia en ensayos clínicos con Prevnar 13 en adultos de ≥ 18 años de edad

Se evaluó la seguridad de Prevnar 13 en 7 estudios clínicos (estudios 6-12)⁶⁻¹² realizados en los EE. UU. y en Europa que incluyeron a 91,593 adultos (48,806 de los cuales recibieron Prevnar 13), de 18 a 101 años de edad.

Los 48,806 que recibieron Prevnar 13 fueron 899 adultos de 18 a 49 años, 2,616 adultos de 50 a 64 años, 45,291 adultos de 65 años o más. De los 48,806 que recibieron Prevnar 13, 46,890 adultos no habían recibido anteriormente Pneumovax[®] 23 (vacuna polisacárida neumocócica [23 valente], PPSV23) (“no vacunados con PPSV23”) y 1,916 adultos habían sido vacunados previamente (“vacunados previamente con PPSV23”) con PPSV23 al menos 3 años antes de la inscripción.

Estudios de seguridad e inmunogenicidad

Seis estudios clínicos apoyan la seguridad e inmunogenicidad de Prevnar 13. El Estudio 6 evaluó la seguridad e inmunogenicidad de Prevnar 13 en adultos de 18 a 64 años de edad que no han recibido una dosis previa de la vacuna antineumocócica. Los adultos de 18 a 59 años de edad recibieron una dosis única de Prevnar 13 o PPSV23.

El Estudio 7 fue aleatorio y comparó la seguridad e inmunogenicidad de Prevnar 13 con PPSV23 en una dosis única en adultos ≥ 70 años vacunados con PPSV23 (≥ 5 años antes de su inscripción) (Estudio 7)⁷. El Estudio 8 fue aleatorio y evaluó la seguridad e inmunogenicidad de Prevnar 13 y PPSV23 en orden secuencial diferente en adultos no vacunados con PPSV23 de 60 a 64 años⁸.

Un estudio clínico de seguridad (Estudio 9)⁹ de Prevnar 13, realizado en adultos vacunados previamente con PPSV23 (≥ 3 años antes de la inscripción), de ≥ 68 años, fue un estudio de variable única y sin control. Dos estudios, uno en los EE. UU. (Estudio 10)¹⁰ en adultos de 50 a 59 años, y el otro en Europa¹¹ (Estudio 11) en adultos de ≥ 65 años, evaluaron la administración simultánea de Prevnar 13 con la vacuna inactivada contra la gripe, trivalente (Fluarix[®], A/H1N1, A/H3N2 y B, otoño de 2007/primavera de 2008: IIV3) en estos dos grupos de edad en adultos no vacunados con PPSV23.

La población total de seguridad en los 6 estudios fue de 7,097. En 5 de los 6 estudios de seguridad e inmunogenicidad, se inscribieron más mujeres que hombres (50.2% - 61.8%). En los 6 estudios, la distribución racial incluyó: $> 85\%$ blancos; 0.2%-10.7% negros o afroestadounidenses; 0%-1.7% asiáticos; $< 1\%$ nativos hawaianos u otros isleños del Pacífico; $\leq 1\%$ indígenas americanos o nativos de Alaska. No se reunieron datos de etnia en el estudio 11; en los otros 5 estudios, un 0.6%-4.8% eran hispanos o latinos.

En cinco estudios^{6-8,10,11}, las personas con enfermedades subyacentes preexistentes se inscribieron si la condición médica era estable (no requería un cambio de terapia u hospitalización por empeoramiento de la enfermedad las 12 semanas antes de haber recibido la vacuna del estudio), salvo en el estudio 9, en el cual se inscribieron personas si la condición médica había sido estable durante al menos las 6 semanas antes de haber recibido la vacuna del estudio.

En los 6 estudios de seguridad e inmunogenicidad⁶⁻¹¹, se excluyeron personas del estudio debido a que habían recibido anteriormente vacunas que contenían toxoides de difteria dentro de los 6 meses anteriores al estudio. No obstante, no se registró cuándo habían recibido una vacuna que contuviese toxoide de difteria.

Los sujetos monitorearon las reacciones adversas solicitadas para Pevnar 13, registrando a diario cuándo experimentaron reacciones adversas locales y reacciones sistémicas, usando un diario electrónico por 14 días consecutivos después de la vacunación. Se registraron los episodios adversos graves y no graves no solicitados durante un mes después de cada vacunación. Asimismo, se registraron los episodios adversos graves por 5 meses más después de cada vacunación (en la llamada de seguimiento de 6 meses) en todos los estudios, salvo en el Estudio 11.

Luego de la licencia de Pevnar 13 para adultos de ≥ 50 años de edad, se realizó un estudio en los EE. UU. (Estudio 13), aleatorizado, doblemente ciego, controlado con placebo, para evaluar la administración simultánea de Pevnar 13 con la vacuna inactivada contra la gripe, tetravalente (Fluzone® Tetravalente, A/H1N1, A/H3N2, B/Brisbane y B/Massachusetts, otoño de 2014/primavera de 2015: IIV4) en adultos de ≥ 50 años de edad previamente vacunados con PPSV23. Se registraron los episodios adversos graves y no graves no solicitados como están descritos arriba para los Estudios 6 a 11.

Estudio de eficacia

El Estudio 12¹² fue aleatorizado, doblemente ciego, controlado con placebo y realizado en Holanda con adultos residentes en una comunidad de 65 años de edad y más sin historial de vacunación antineumocócica previa. Un total de 84,496 personas recibieron ya fuera una sola dosis de Pevnar 13 (42,240) o placebo (42,256) en una asignación al azar de 1:1. Entre las 84,496 personas, 58,072 (68.7%) tenían ≥ 65 a < 75 años de edad, 23,481 (27.8%) tenían ≥ 75 y < 85 años de edad, y 2,943 (3.5%) tenían ≥ 85 años de edad. En la población de seguridad total, más hombres (55.9%) se inscribieron que mujeres. La distribución racial era 98.5% blancos, 0.3% negros, 0.7% asiáticos, 0.5% otros, con $< 0.1\%$ sin datos.

Se excluyeron los adultos con condiciones inmunocomprometidas o que recibían terapia inmunosupresiva y adultos que residían en una institución de cuidado a largo plazo o que requerían cuidado de enfermería semicualificado. Los adultos con condiciones médicas preexistentes, así como las personas con un historial de fumadores cumplían los requisitos para la inscripción. En la población de seguridad, el 42.3% de las personas tenían condiciones médicas preexistentes, incluida enfermedad cardíaca (25.4%), enfermedad pulmonar o asma (15.1%) y diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 (12.5%). El 12.3% de las personas reportaron fumar en el punto de referencia.

Para un subgrupo de 2,011 personas (1,006 personas que recibieron Pevnar 13 y 1,005 que recibieron placebo), se monitorearon las reacciones adversas solicitadas anotando los episodios locales y sistémicos usando diarios electrónicos por 7 días después de la vacunación, y los episodios adversos graves se recolectaron por 6 meses después de la vacunación. Para las restantes 41,231 personas vacunadas con Pevnar 13 y 41,250 con placebo, los episodios adversos graves se recolectaron por 28 días después de la vacunación.

Episodios adversos graves en estudios clínicos en adultos

Estudios de seguridad e inmunogenicidad

En los 6 estudios de seguridad e inmunogenicidad⁶⁻¹¹, se reportaron episodios adversos graves dentro del lapso de 1 mes después de la vacunación, luego de una dosis inicial del estudio en 0.2%-1.4% de 5,057 personas vacunadas con Pevnar 13 y en 0.4%-1.7% de 1,124 personas vacunadas después de una dosis inicial del estudio de PPSV23. De 1 a 6 meses después de una dosis inicial del estudio, se reportaron episodios adversos graves en 0.2%-5.8% de las personas vacunadas durante los estudios con Pevnar 13 y en un 2.4%-5.5% de las personas vacunadas con PPSV23. Se produjo un caso de eritema multiforme 34 días después de haber recibido una segunda dosis de Pevnar 13.

Doce de las 5,667 (0.21%) personas que recibieron Pevnar 13 y 4 de las 1,391 (0.29%) personas que recibieron PPSV23 fallecieron. Las muertes ocurrieron entre el día 3 y el día 309 después de la vacunación del estudio con Pevnar 13 o PPSV23. Dos de las 12 muertes se produjeron dentro de los 30 días siguientes a la vacunación y ambas fueron en sujetos de > 65 años de edad. Una fue debida a fallo cardíaco ocurrido 3 días después de recibir placebo. Este sujeto había recibido Pevnar 13 y IIV3 un mes antes. La otra fue debida a peritonitis 20 días después de haber recibido Pevnar 13. Las causas reportadas de los 10 fallecimientos restantes se produjeron después de 30 días luego de haber recibido Pevnar 13 y fueron debidas a trastornos cardíacos (4), neoplasmas (4), infección pulmonar compleja de *Mycobacterium avium* (1) y choque séptico (1).

Estudio de eficacia

En el Estudio 12¹² (personas de 65 años y más), se reportaron los episodios adversos graves dentro de 1 mes de la vacunación en 327 de 42,237 (0.8%) personas que recibieron Pevnar 13 (352 episodios) y en 314 de 42,225 (0.7%) personas que recibieron placebo (337 episodios). En el subgrupo de las personas donde se monitorearon episodios adversos graves por 6 meses, 70 de 1,006 (7%) personas vacunadas con Pevnar 13 (90 episodios) y 60 de 1,005 (6%) personas vacunadas con placebo (69 episodios) reportaron episodios adversos graves.

Durante el periodo de seguimiento (promedio de 4 años) por acumulación de casos, hubo 3,006 muertes (7.1%) en el grupo de Pevnar 13 y 3,005 muertes (7.1%) en el grupo de placebo. Hubo 10 muertes (<0.1%) en el grupo de Pevnar 13 y 10 muertes (<0.1%) en el grupo de placebo dentro de los 28 días de vacunación. Hubo 161 muertes (0.4%) en el grupo de Pevnar 13 y 144 muertes (0.3%) en el grupo de placebo dentro de los 29 días a 6 meses siguientes a la vacunación. Estos datos no proveen evidencia para la relación casual entre las muertes y la vacunación con Pevnar 13.

Reacciones adversas solicitadas en estudios clínicos en adultos

La incidencia y gravedad de las reacciones adversas solicitadas que se produjeron dentro de los 7 o 14 días siguientes a cada dosis de Pevnar 13, PPSV23 o placebo administrada a adultos en 5 estudios se muestran en las Tablas 11, 12, 13 y 14.

Las reacciones adversas locales reportadas comúnmente después de la vacunación con Pevnar 13 en adultos tanto no vacunados previamente con PPSV23 como los vacunados previamente, fueron de enrojecimiento, hinchazón y dolor en el lugar de la inyección, o limitación del movimiento del brazo (Tablas 11 y 12). Las reacciones adversas sistémicas reportadas comúnmente en adultos tanto no vacunados previamente con PPSV23 como los vacunados previamente, fueron de fatiga, dolor de cabeza, escalofríos, erupción, reducción del apetito o dolor muscular y de coyunturas (Tablas 13 y 14).

Tabla 11 – Porcentaje de sujetos con reacciones adversas locales solicitadas en el lapso de 7 o 14 días en adultos no vacunados con PPSV23^a

Edad (años)	Estudio 6				Estudio 8		Estudio 12	
	18-49	50-59	60-64		60-64		≥65	
Reacción local	Prevnar 13 ^b N ^c =266-787 %	Prevnar 13 ^b N ^c =152-322 %	Prevnar 13 N ^c =193- 331 %	PPSV23 N ^c =190- 301 %	Prevnar 13 N ^c =270- 370 %	PPSV23 N ^c =134- 175 %	Prevnar 13 N ^c =886- 914 %	Placebo N ^c =859-865 %
Enrojecimiento ^d		-		-				
Cualquiera	30.5	15.8	20.2	14.2	12.2	11.2	4.9 ^g	1.2
Leve	26.4	15.2	15.9	11.2	8.3	9.7	3.7 ^g	0.8
Moderada	11.9	5.0	8.6	4.9	6.4	3.9	1.7 ^g	0.3
Grave	2.8	0.7	1.7	0.0	1.2	0.8	0.5	0.1
Hinchazón ^d	-			-	-	-		
Cualquiera	39.4	21.7	19.3	13.1	10.0	10.4	6.8 ^g	1.2
Leve	37.2	20.6	15.6	10.1	8.2	6.1	5.5 ^g	0.7
Moderada	15.1	4.3	8.2	4.4	3.8	7.6	2.6 ^g	0.6
Grave	1.4	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0	0.1	0.1
Dolor ^e	-					-		
Cualquiera	96.7	88.8	80.1	73.4	69.2 ^g	58.3	36.1 ^g	6.1
Leve	93.2	85.9	78.6 ^g	68.6	66.1 ^g	52.9	32.9 ^g	5.6
Moderada	77.1	39.5	23.3	30.0	20.1	21.7	7.7 ^g	0.6
Grave	16.0	3.6	1.7	8.6 ^g	2.3	0.8	0.3	0.1
Limitación del movimiento del brazo ^f	-			-	-	-		
Cualquiera	75.2	40.7	28.5	30.8	23.5	28.2	14.1 ^g	3.2
Leve	71.5	38.6	26.9	29.3	22.7	26.1	12.4 ^g	2.5
Moderada	18.5	2.9	2.2	3.8	1.2	3.1	1.7 ^g	0.5
Grave	15.6	2.9	1.7	4.3	1.1	2.3	1.2	0.7

^a Los estudios realizados en los EE. UU. NCT00427895 (Estudio 6) y NCT00574548 (Estudio 8) reportaron reacciones locales dentro de los 14 días. El estudio realizado en Holanda NCT00744263 (Estudio 12) reportó reacciones locales dentro de los 7 días.

^b Administración de etiqueta abierta de Prevnar 13.

^c Número de sujetos con valores conocidos (número de sujetos que informan sí por lo menos un día o no para todos los días).

^d Diámetros medidos en unidades de plicómetro de números enteros, del 1 al 21 o más. Una unidad de plicómetro = 0.5 cm. Medidas redondeadas al siguiente número entero. Se caracterizó la intensidad del enrojecimiento y la hinchazón como Leve = 2.5 a 5.0 cm; moderada = 5.1 a 10.0 cm; y grave como >10.0 cm.

^e Leve = se nota el síntoma pero se tolera fácilmente; moderada = suficiente molestia para causar interferencia con la actividad usual; grave = incapacitante, sin capacidad de hacer la actividad usual.

^f Leve = alguna limitación del movimiento del brazo; moderada= incapaz de mover el brazo por encima de la cabeza, pero capaz de moverlo por encima del hombro; y grave = incapaz de mover el brazo por encima del hombro.

^g Diferencia estadística considerable $p < 0.05$. Sin ajustes por multiplicidad.

Tabla 12 – Porcentaje de sujetos con reacciones adversas locales solicitadas en adultos vacunados previamente con PPSV23^a

Edad (años)	Estudio 7		Estudio 9
	≥ 70		≥ 68
Reacción local	Prevnar 13 N ^c =306-362 %	PPSV23 N ^c =324-383 %	Prevnar 13 ^b N ^c =664-777 %
Enrojecimiento ^d			
Cualquiera	10.8	22.2 ^g	14.3
Leve	9.5	13.5	12.6
Moderada	4.7	11.5 ^g	6.5
Grave	1.7	4.8 ^g	1.1
Hinchazón ^d			
Cualquiera	10.4	23.1 ^g	12.8
Leve	8.9	14.0 ^g	10.9
Moderada	4.0	13.6 ^g	5.5
Grave	0.0	4.8 ^g	0.6
Dolor ^e			
Cualquiera	51.7	58.5	51.0
Leve	50.1	54.1	49.4
Moderada	7.5	23.6 ^g	9.0
Grave	1.3	2.3	0.2
Limitación del movimiento del brazo ^f			
Cualquiera	10.5	27.6 ^g	16.2
Leve	10.3	25.2 ^g	14.8
Moderada	0.3	2.6 ^g	1.6
Grave	0.7	3.0 ^g	1.6

^a El estudio realizado en los EE. UU. y Suecia NCT00546572 (Estudio 7) reportó reacciones locales dentro de los 14 días. El estudio realizado en los EE. UU., Suecia y Alemania NCT00500266 (Estudio 9) reportó reacciones locales dentro de los 14 días.

^b Administración de etiqueta abierta de Prevnar 13.

^c Número de sujetos con valores conocidos.

^d Diámetros medidos en unidades de plicómetro de números enteros, del 1 al 21 o más. Una unidad de plicómetro = 0.5 cm. Medidas redondeadas al siguiente número entero. Se caracterizó la intensidad del enrojecimiento y la hinchazón como Leve = 2.5 a 5.0 cm; moderada = 5.1 a 10.0 cm; y grave como >10.0 cm.

^e Leve = se nota el síntoma pero se tolera fácilmente; moderada = suficiente molestia para causar interferencia con la actividad usual; grave = incapacitante, sin capacidad de hacer la actividad usual.

^f Leve = alguna limitación del movimiento del brazo; moderada= incapaz de mover el brazo por encima de la cabeza, pero capaz de moverlo por encima del hombro; y grave = incapaz de mover el brazo por encima del hombro.

^g Diferencia estadística considerable p <0.05. Sin ajustes para multiplicidad.

Tabla 13 – Porcentaje de sujetos con episodios sistémicos solicitados en adultos no vacunados con PPSV23^a

Edad (años)	Estudio 6				Estudio 8		Estudio 12	
	18-49	50-59	60-64		60-64		≥65	
	Prevnar 13 ^b N ^c =221-561 %	Prevnar 13 ^b N ^c =137-248 %	Prevnar 13 N ^c =174-277 %	PPSV23 N ^c =176-273 %	Prevnar 13 N ^c =261-328 %	PPSV23 N ^c =127-173 %	Prevnar 13 N ^c =881-896 %	Placebo N ^c =860-878 %
Episodio sistémico								
Fiebre								
≥ 38.0 °C	7.2	1.5	4.0	1.1	4.2	1.6	2.9 ^d	1.3
38.0 °C a 38.4 °C	4.2	1.5	4.0	1.1	3.8	0.8	1.1	0.6
38.4 °C a 38.9 °C	1.9	0.0	0.6	0.0	0.8	0.0	0.6	0.2
38.9 °C a 40.0 °C	1.4	0.0	0.0	0.0	0.4	0.8	0.7	0.2
> 40.0 °C ^e	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.8	0.3
Fatiga	80.5	63.3	63.2	61.5	50.5	49.1	18.8 ^d	14.8
Dolor de cabeza	81.4	65.9	54.0	54.4	49.7	46.1	15.9	14.8
Escalofríos	38.1	19.6	23.5	24.1	19.9	26.9	9.4	8.4
Erupción	21.3	14.2	16.5	13.0	8.6	13.4	3.3 ^d	0.8
Vómito	15.0	6.9	3.9	5.4	3.1	3.1	0.3	0.9
Disminución del apetito	55.6	25.3	21.3	21.7	14.7	23.0 ^d	5.3	3.7
Nuevo dolor muscular generalizado	82.0	61.8	56.2	57.8	46.9	51.5	18.4 ^d	8.4
Dolor muscular agravado y generalizado	55.9	39.9	32.6	37.3	22.0	32.5 ^d	9.1 ^d	4.4
Nuevo dolor generalizado de coyuntura	41.7	31.5	24.4	30.1	15.5	23.8 ^d	7.4	5.4
Dolor de coyuntura agravado y generalizado	28.6	25.6	24.9	21.4	14.0	21.1	5.2	4.2

^a Los estudios realizados en los EE. UU. NCT00427895 (Estudio 6) y NCT00574548 (Estudio 8) reportaron episodios sistémicos dentro de los 14 días. El estudio realizado en Holanda NCT00744263 (estudio 12) reportó episodios sistémicos dentro de los 7 días.

^b Administración de etiqueta abierta de Prevnar 13.

^c Número de sujetos con valores conocidos (número de sujetos que informan sí por lo menos un día o no para todos los días).

^d Diferencia estadística considerable $p < 0.05$. Sin ajustes para multiplicidad.

^e Las fiebres >40.0 °C se confirmaron como errores de ingreso de datos y permanecen en la tabla para lo siguiente: 1 caso en el grupo de 18 a 49 años de edad (Estudio 6), y 7 casos en el grupo de Prevnar 13 y 3 casos en el grupo de placebo (Estudio 12). Para los otros grupos en el Estudio 6 y para el Estudio 8, los errores de ingreso de datos se eliminaron.

Tabla 14 - Porcentaje de sujetos con episodios sistémicos en adultos vacunados previamente con PPSV23^a

Edad (años)	Estudio 7		Estudio 9
	≥ 70		≥ 68
	Prevnar 13 N ^c =299-350 %	PPSV23 N ^c =303-367 %	Prevnar 13 ^b N ^c =635-733 %
Episodio sistémico			
Fiebre			
≥ 38.0 °C	1.0	2.3	1.1
38.0 °C a 38.4 °C	1.0	2.0	0.8
38.5 °C a 38.9 °C	0.0	0.0	0.0
39.0 °C a 40.0 °C	0.0	0.3	0.3
> 40.0 °C	0.0	0.0	0.0
Fatiga	34.0	43.3 ^d	34.4
Dolor de cabeza	23.7	26.0	26.1
Escalofríos	7.9	11.2	7.5
Erupción	7.3	16.4 ^d	8.4
Vómito	1.7	1.3	0.9
Disminución del apetito	10.4	11.5	11.2
Nuevo dolor muscular generalizado	36.8	44.7 ^d	25.3
Dolor muscular agravado y generalizado	20.6	27.5 ^d	12.3
Nuevo dolor generalizado de coyuntura	12.6	14.9	12.8
Dolor de coyuntura agravado y generalizado	11.6	16.5	9.7

^a El estudio realizado en los EE. UU. y Suecia NCT00546572 (Estudio 7) reportó episodios sistémicos dentro de los 14 días. El estudio realizado en los EE. UU., Suecia y Alemania NCT00500266 (Estudio 9) reportó episodios sistémicos dentro de los 14 días.

^b Administración de etiqueta abierta de Prevnar 13.

^c Número de sujetos con valores conocidos.

^d Diferencia estadística considerable p <0.05. Sin ajustes para multiplicidad.

Resultados de seguridad del estudio clínico en adultos de administración simultánea de Prevnar 13 y IIV4 (Fluzone Tetravalente) (Estudio 13)

El perfil de seguridad de Prevnar 13 cuando se administró simultáneamente con la vacuna inactivada contra la gripe de temporada, tetravalente, a adultos de ≥ 50 años de edad, vacunados previamente con PPSV3 fue generalmente consistente con el perfil de seguridad conocido de Prevnar 13.

6.3 Experiencia después de la comercialización de Prevnar 13 en lactantes y niños pequeños

Se han reportado los siguientes episodios adversos por medio de una supervisión pasiva desde la introducción en el mercado de Prevnar 13. Dado que son reportados voluntariamente por una población de un tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia ni establecer una relación causal con la vacuna. Se incluyeron los siguientes episodios adversos con base en uno o más de los siguientes factores: gravedad, frecuencia del reporte o intensidad de la evidencia por una relación causal con la vacuna de Prevnar 13.

Condiciones del lugar de administración: Dermatitis en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección, urticaria en el lugar de la inyección.

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático: Linfadenopatía localizada en la zona del lugar de la inyección.

Trastornos cardíacos: Cianosis.

Trastornos del sistema de inmunidad: Reacción anafiláctica/anafilactoide, incluido el choque.

Trastornos del sistema nervioso: Hipotonía.

Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo: Edema angioneurótico, eritema multiforme.

Respiratorios: Apnea.

Trastornos vasculares: Palidez.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Inmunizaciones de administración simultánea

En ensayos clínicos con lactantes y niños pequeños, Prevnar 13 se administró junto con las siguientes vacunas bajo licencia en los EE. UU.: con Pediarix [toxoides diftérico y tetánico y tos ferina acelular adsorbida, hepatitis B (recombinante) y vacuna combinada de poliovirus inactivado] (DTaP-HBV-IPV) y ActHIB [vacuna conjugada de hemófilo b (toxoides tetánico conjugado)] (PRP-T) en las tres primeras dosis, y con PedvaxHIB [vacuna conjugada de hemófilo b (proteína meningocócica conjugada)] (PRP-OMP), M-M-R II [vacuna con virus vivos de sarampión, paperas (parotiditis) y rubeola] (MMR) y Varivax [vacuna con virus vivo de varicela] o ProQuad [vacuna con virus vivo de sarampión, paperas (parotiditis), rubeola y varicela] (MMRV) y VAQTA [vacuna contra la hepatitis A, inactivada] (HepA) en la cuarta dosis [véase Estudios clínicos (14.2) y Reacciones adversas (6.1)].

En niños y adolescentes, los datos son insuficientes para evaluar la administración simultánea de Prevnar 13 con la vacuna del virus del papiloma humano (HPV), vacuna conjugada meningocócica (MCV4) y vacuna del toxoide del tétanos, toxoide reducido de la difteria y pertussis acelular, adsorbida (Tdap).

En adultos, se administró Prevnar 13 simultáneamente con vacunas inactivadas contra la gripe, trivalentes y tetravalentes, con licencia en los EE. UU. (Estudios, 10, 11 y 13) [véase Estudios clínicos (14.4) y Reacciones adversas (6.2)]. No existen datos sobre la administración simultánea de Prevnar 13 con vacunas que contienen toxoides de difteria y otras vacunas con licencia para uso en adultos de 50 años o mayores.

Cuando Prevnar 13 se administra al mismo tiempo que otra(s) vacuna(s) inyectables(s), las vacunas se deben administrar siempre utilizando diferentes jeringas y en diferentes zonas de inyección.

No se debe mezclar Prevnar 13 con otras vacunas o productos en la misma jeringa.

7.2 Terapias inmunosupresoras

Es posible que las personas con deficiencia de respuesta inmunitaria a raíz del uso de terapias inmunosupresoras (incluyendo radiación, corticoesteroides, antimetabolitos, agentes alquílicos y agentes citotóxicos) no presenten una respuesta óptima a la inmunización activa.

7.3 Antipiréticos

Un estudio clínico después de la comercialización realizado en Polonia usando un programa de vacunación fuera de Estados Unidos (2, 3, 4 y 12 meses de edad) evaluó el impacto del acetaminofén profiláctico oral en respuestas de anticuerpos a Pevnar 13. Los datos muestran que 3 dosis de acetaminofén (la primera dosis administrada al momento de cada vacunación y las dosis subsiguientes a intervalos de 6 a 8 horas) redujeron la respuesta de anticuerpos a ciertos serotipos posterior a la tercera dosis de Pevnar 13, en comparación con respuestas entre lactantes que recibieron antipiréticos según fuera necesario para el tratamiento. No se observaron respuestas reducidas de anticuerpos después de la cuarta dosis de Pevnar 13 cuando se administró el acetaminofén profilácticamente.

7.4 Vacunación previa con PPSV23

La recepción previa de PPSV23 dentro de 1 año resulta en respuestas inmunitarias reducidas a Pevnar 13 en comparación con personas que nunca han recibido PPSV23 [véase *Estudios clínicos (14.3)*].

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 de fondo de los principales defectos de nacimiento y abortos espontáneos en embarazos reconocidos clínicamente es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente. Los datos disponibles sobre Pevnar 13 administrado a mujeres embarazadas son insuficientes para informar de 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 13 antes del apareamiento y durante la gestación. Cada dosis fue aproximadamente 20 veces superior a la dosis humana. Este estudio no reveló evidencia de daño al feto a causa de Pevnar 13 [véase (8.1) *Datos*].

Datos

Animales

En un estudio de toxicidad desde el punto de vista del desarrollo, se le administró a las conejas Pevnar 13 por inyección intramuscular dos veces antes del apareamiento (17 días y 3 días antes del apareamiento) y dos veces durante la gestación (días 10 y 24 de gestación), 0,5 mL/coneja/ocasión (cada dosis aproximadamente 20 veces la dosis humana). 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 hay datos disponibles para evaluar los efectos de Prevnar 13 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 Prevnar 13 por parte de la madre y cualquier efecto adverso potencial en el niño amamantado, debido a Prevnar 13 o a la 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

No se han establecido la seguridad y eficacia de Prevnar 13 en niños con menos de 6 semanas de edad.

8.5 Uso geriátrico

Del total de personas de 50 años y más que recibieron Prevnar 13 en estudios clínicos (N=47,907), 94.5% (45,291 de 47,907) tenían 65 años y más y el 30.3% (14,498 de 47,907) tenían 75 años y más [véase *Estudios clínicos (14.1) y (14.3)*].

8.6 Poblaciones de alto riesgo

Las personas con enfermedades o afecciones listadas a continuación están en riesgo incrementado de contraer la enfermedad neumocócica. Los datos de inmunogenicidad y seguridad en estas poblaciones son limitados.

Lactantes nacidos prematuramente

No se han estudiado las respuestas inmunitarias provocadas por Prevnar 13 en un programa en los EE. UU. para lactantes prematuros. Cuando se administró a lactantes prematuros (< 37 semanas de edad gestacional, N=100) 4 dosis de Prevnar 13 en un programa fuera de los EE. UU., las respuestas de anticuerpos específicas de serotipo IgG después de las dosis tres y cuatro, fueron menores en comparación con las respuestas entre lactantes desarrollados (\geq 37 semanas de edad gestacional, N=100) para ciertos serotipos; no pudo establecerse la eficacia de Prevnar 13 en lactantes prematuros de este estudio.

Niños con enfermedad drepanocítica

En un estudio descriptivo de etiqueta abierta, de variable única, se administraron 2 dosis de Prevnar 13 con 6 meses de diferencia a niños de \geq 6 a < 18 años de edad con enfermedad drepanocítica, quienes recibieron previamente PPSV23 al menos 6 meses antes de su inscripción. Se excluyó a los niños con historial de vacunas conjugadas antineumocócicas. Para todos los serotipos de vacunas, la media geométrica de los títulos de anticuerpos (GMT) de la actividad opsonofagocítica antineumocócica (OPA) fueron más elevados después de la primera dosis en comparación con la prevacunación (N=95-131); fueron comparables los GMT de OPA después de la primera y segunda dosis. No se ha establecido la eficacia de Prevnar 13 en esta población específica.

Individuos con trasplante de células madre hematopoyéticas

En un estudio descriptivo de etiqueta abierta de variable única, se administraron 4 dosis de Pevnar 13 a sujetos ≥ 2 años de edad (rango de 2 a 71 años) que habían recibido un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas de 3 a 6 meses antes de la inscripción. Todos los sujetos tenían un historial de injerto estable (recuento absoluto de neutrófilos $>1000/\mu\text{L}$, recuento plaquetario $>50.000/\mu\text{L}$) y no tenían la enfermedad de injerto contra huésped descontrolada. Las tres primeras dosis de Pevnar 13 se administraron con un mes de diferencia, seguidas por una cuarta dosis de Pevnar 13 seis meses después de la tercera dosis. Se obtuvieron sueros aproximadamente un mes después de cada vacunación. Las respuestas inmunitarias (GMC de IgG) después de la primera dosis de Pevnar 13 fueron numéricamente superiores para todos los serotipos en comparación con el punto de referencia. Además, después de cada dosis subsecuente de Pevnar 13, las GMC de IgG para todos los serotipos fueron numéricamente superiores a las respuestas después de la dosis previa. Un análisis post hoc de las respuestas inmunitarias medidas por el ensayo de anticuerpos opsonofagocíticos (OPA) mostró que el patrón de respuestas de anticuerpos funcionales era consistente con las respuestas de IgG para cada serotipo. No se ha establecido la eficacia de Pevnar 13 en esta población específica.

Individuos con infección del VIH

En un estudio descriptivo de etiqueta abierta de variable única, se administraron 3 dosis de Pevnar 13 con 6 meses de diferencia a adultos infectados con VIH de ≥ 18 años de edad (edad promedio de 48 años), con cuentas CD4 de ≥ 200 células/ μL y título de suero HIV RNA $< 50,000$ copias/mL. Todos los sujetos habían sido vacunados previamente con PPSV23 al menos 6 meses antes de la inscripción. Para todos los serotipos de vacunas, los GMT de la OPA antineumocócica fueron más elevados numéricamente después de la primera dosis en comparación con la pre-vacunación (N=227-253); fueron comparables generalmente los GMT de OPA después de la primera, segunda y tercera dosis. No se ha establecido la eficacia de Pevnar 13 en esta población específica.

En un estudio descriptivo de etiqueta abierta de variable única, se administraron 3 dosis de Pevnar 13 con 1 mes de diferencia a sujetos infectados por el VIH, ≥ 6 años de edad, con recuentos de CD4 ≥ 200 células/ μL y título del ARN del VIH en el suero $<50,000$ copias/mL. Los sujetos no habían sido previamente vacunados con una vacuna antineumocócica. Para todos los serotipos de la vacuna antineumocócica, los GMT de OPA fueron numéricamente superiores después de la primera dosis en comparación con la pre vacunación (N=197-257); los GMT de OPA después de la primera, segunda y tercera dosis fueron generalmente comparables. No se ha establecido la eficacia de Pevnar 13 en esta población específica.

11 DESCRIPCIÓN

Pevnar 13, vacuna conjugada antineumocócica 13 valente (Proteína diftérica CRM₁₉₇) es una suspensión estéril de los sacáridos de los antígenos capsulares de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F de *Streptococcus pneumoniae*, 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 centrifugación, precipitación, ultrafiltración y cromatografía en columna. Los polisacáridos se activan químicamente para obtener sacáridos, los cuales se conjugan directamente mediante aminación reductora 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 (β 197) de *Corynebacterium diphtheriae* cultivada en un medio a base de ácidos casamino y extracto de

levadura. La proteína CRM₁₉₇ se purifica a través de ultrafiltración, precipitación de sulfato de amonio y cromatografía de intercambio de iones. Los glicoconjugados individuales se purifican por ultrafiltración y cromatografía en columna y se analizan para determinar la proporción de sacáridos y proteína, tamaño molecular, sacáridos libres y proteína libre.

Los glicoconjugados individuales se combinan para formular Prevnar 13. La potencia de la vacuna formulada se determina mediante la cuantificación de cada uno de los antígenos sacáridos y la proporción de sacáridos y 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 los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F de *Streptococcus pneumoniae*; 4.4 µg de sacárido 6B; 34 µg de proteína portadora CRM₁₉₇; 100 µg de polisorbato 80; 295 µg de amortiguador de succinato y 125 µg de aluminio como aditivo de fosfato aluminico.

La cubierta de la aguja y el émbolo de caucho de la jeringa precargada no están hechos de látex de caucho natural.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Prevnar 13, compuesto de polisacáridos neumocócicos conjugados con una proteína portadora (CRM₁₉₇), provoca la respuesta inmunitaria del linfocito T dependiente. Las células T específicas de la proteína portadora proporcionan las señales necesarias para la maduración de la respuesta de la célula B.

Datos clínicos y no clínicos respaldan la actividad opsonofagocítica, según la mide el ensayo de anticuerpos opsonofagocíticos (OPA), como contribuidor a la protección contra la enfermedad neumocócica. El OPA proporciona una medida *in vitro* de la capacidad de los anticuerpos del suero de eliminar los neumococos, fomentando la fagocitosis mediada por los complementos y se considera que reflejan mecanismos vivos de protección contra la enfermedad neumocócica. Los títulos OPA se expresan como la reciprocidad de la disolución más alta de suero que reduce la supervivencia de los neumococos en al menos un 50%.

En lactantes que han recibido Prevnar 13, la actividad opsonofagocítica corresponde bien a los niveles IgG de polisacáridos anticapsulares específicos de los serotipos, según lo medido por ELISA. Se usó una concentración de anticuerpos polisacáridos anticapsulares del suero de 0.35 µg/mL según lo medido por ELISA un mes después de la tercera dosis como una única concentración de referencia de anticuerpos para estimar la eficacia de Prevnar 13 contra la enfermedad neumocócica invasiva (IPD, por sus siglas en inglés) en lactantes y niños. El ensayo usado para esta determinación es uno de tipo ELISA estandarizado que conlleva la absorción previa de los sueros de prueba con polisacárido C neumocócico y polisacárido de serotipo 22F para reducir la reactividad de fondo no específica. El único valor de referencia de anticuerpo se basó en grupos de estimaciones de eficacia de tres ensayos de eficacia contra una enfermedad neumocócica invasiva controlados con placebo, con Prevnar o la vacuna investigativa neumocócica y conjugada 9-valente CRM₁₉₇. Esta concentración de referencia solamente es aplicable basándose en la población y no puede usarse para predecir la protección contra la enfermedad neumocócica invasiva con carácter individual. También se evaluaron los anticuerpos funcionales causados por la vacuna (según lo medido por un ensayo opsonofagocítico de goteo [dOPA]) en los lactantes.

En adultos, no se ha definido un nivel IgG de anticuerpos vinculadores antipolisacáridos para predecir la protección contra la enfermedad neumocócica invasiva o la neumonía no bacterémica. Se diseñaron ensayos de no inferioridad para Prevnar 13 con el fin de mostrar que las respuestas de anticuerpos OPA funcionales (según lo medido por un OPA de microcolonia [mcOPA]) para los serotipos de Prevnar 13 no son inferiores, y para algunos serotipos son superiores a los serotipos comunes en la vacuna polisacárida neumocócica actualmente aprobada (PPSV23). Los títulos de OPA medidos en el mcOPA no pueden compararse directamente con los medidos en el ensayo de anticuerpos dOPA.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se ha evaluado el potencial de Prevnar 13 para causar carcinogénesis, mutagénesis o deterioro de la fertilidad masculina. En un estudio con conejos, no se encontraron efectos relacionados con la vacuna en relación con el desempeño reproductor, incluida la fertilidad femenina [véase *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Datos de eficacia

Datos de eficacia de Prevnar

Enfermedad neumocócica invasiva (IPD)

Prevnar (vacuna conjugada antineumocócica 7 valente [proteína diftérica CRM₁₉₇]) obtuvo su licencia en los EE. UU. para lactantes y niños en el año 2000, después de un ensayo clínico aleatorizado, doblemente ciego realizado en una población multiétnica en el centro Northern California Kaiser Permanente (NCKP), de octubre de 1995 al 20 de agosto de 1998, en el que 37,816 lactantes fueron seleccionados al azar para recibir Prevnar o una vacuna de control (una vacuna conjugada antimeningocócica del grupo C [MnCC], bajo investigación) administrada a los 2, 4 y 6 meses, y entre los 12 y los 15 meses de edad. En este estudio, la eficacia de Prevnar contra la enfermedad invasiva causada por *S. pneumoniae* en casos recopilados durante este período fue de un 100%, tanto en los análisis por protocolo como en los análisis por intención de tratar (intervalo de confianza [IC] del 95%: del 75.4% al 100% y del 81.7% al 100%, respectivamente). Los datos acumulados a lo largo de un extenso período de seguimiento hasta el 20 de abril de 1999, dieron como resultado proyecciones similares de eficacia del 97.4% en el análisis por protocolo y del 93.9% en el análisis por intención de tratar (IC del 95%: del 82.7% al 99.9% y del 79.6% al 98.5%, respectivamente).

Otitis media aguda (OMA)

La eficacia de Prevnar contra la otitis media se evaluó en dos ensayos clínicos: un ensayo en lactantes finlandeses en el Instituto Nacional de Salud Pública y un estudio fundamental de eficacia en lactantes en los EE. UU. en el centro Northern California Kaiser Permanente (NCKP).

El ensayo finlandés de Otitis Media (FinOM) es un estudio aleatorizado, doblemente ciego en el cual 1,662 lactantes fueron seleccionados al azar a fin de recibir Prevnar o una vacuna de control: Recombivax HB (vacuna para hepatitis B (Recombinante) [Hep B]) aplicada a los 2, 4 y 6 meses, y entre los 12 y los 15 meses de edad. En este estudio, que se realizó entre diciembre de 1995 y marzo de 1999, se pidió a los padres de los participantes que llevaran a sus niños a las clínicas del estudio si presentaban infecciones respiratorias o síntomas que indicaran la presencia de otitis media aguda (OMA). Si se diagnosticaba OMA, se realizaba una timpanocentesis y un cultivo del líquido del oído medio. Si *S. pneumoniae* se aislaba, se realizaba una serotipificación; el criterio de valoración primario

era la eficacia contra episodios de OMA causados por los serotipos de la vacuna en la población por protocolo. En el ensayo de NCKP, se evaluó la eficacia de Prevnar contra la otitis media desde el inicio del ensayo en octubre de 1995 hasta abril de 1998. Los análisis de otitis media incluyen 34,146 lactantes seleccionados al azar para recibir: Prevnar (N=17,070) o la vacuna de control (N=17,076), a los 2, 4 y 6 meses y entre los 12 a los 15 meses de edad. En este ensayo, no se llevó a cabo ninguna timpanocentesis y no hubo una definición estándar de otitis media para uso de los médicos participantes en el estudio. El criterio de valoración primario de otitis media era la eficacia contra todos los episodios de otitis media en la población por protocolo.

La eficacia de la vacuna contra episodios de OMA debido a los serotipos de la vacuna evaluados en el ensayo finlandés fue del 57% (IC del 95%: del 44% al 67%) en la población por protocolo y del 54% (IC del 95%: del 41% al 64%) en la población por intención de tratar. La eficacia de la vacuna contra episodios de OMA debido a los serotipos relacionados con la vacuna (6A, 9N, 18B, 19A y 23A), también evaluados 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 incremento sin significancia en los episodios de OMA provocados por serotipos no relacionados con la vacuna en el análisis de la población por protocolo, en comparación con los niños que recibieron la vacuna de control, lo cual aparenta indicar que los niños que recibieron Prevnar corrían un riesgo mayor de contraer otitis media provocada por serotipos neumocócicos sin representación en la vacuna. Sin embargo, la vacunación con Prevnar redujo los episodios de otitis media neumocócica en general. En el ensayo realizado en NCKP, en el cual el criterio de valoración consistía de todos los episodios de otitis media independientemente de la etiología, la eficacia de la vacuna fue del 7% (IC del 95%: del 4% al 10%) y del 6% (IC del 95%: del 4% al 9%), respectivamente, en los análisis de la población por protocolo y por intención de tratar. También se evaluaron varios criterios de valoración adicionales de otitis media en los dos ensayos.

La OMA recurrente, definida como 3 episodios en 6 meses o 4 episodios en 12 meses, se redujo en un 9% tanto en la población por protocolo como en la población por intención de tratar (IC del 95%: del 3% al 15% en el análisis de la población por protocolo e IC del 95%: del 4% al 14% en el análisis por intención de tratar) en el ensayo de NCKP; se observó una tendencia similar en el ensayo finlandés. El ensayo de NCKP demostró también una reducción del 20% (IC del 95%: 2, 35) en la ubicación de los 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. Los datos del ensayo de NCKP, acumulados a lo largo de un extenso período de seguimiento hasta el 20 de abril de 1999, que incluyen un total de 37,866 niños (18,925 en el grupo de Prevnar y 18,941 en el grupo de control de MnCC), dieron como resultado proyecciones de eficacia contra la otitis media similares para todos los criterios de valoración.

Datos de eficacia de Prevnar 13 en adultos

La eficacia de Prevnar 13 para 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, realizado durante aproximadamente 4 años en Holanda¹² (Estudio 12). Un total de 84,496 personas de 65 años y más recibieron una sola dosis de Prevnar 13 o placebo en una asignación al azar de 1:1; 42,240 personas fueron vacunadas con Prevnar 13 y 42,256 personas con placebo.

El objetivo principal era demostrar la eficacia de Prevnar 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 Prevnar 13 en la prevención de un primer episodio de 1) CAP VT no bacterémica/no invasiva (NB/NI) (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 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 las personas 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 persona fue de 3.93 años. Prevnar 13 demostró eficacia de vacuna (VE) considerable desde el punto de vista estadístico en la prevención de los primeros episodios de CAP neumocócica VT, CAP neumocócica VT no bacterémica/no invasiva (NB/NI) e IPD VT (Tabla 15).

Tabla 15 – Eficacia de vacuna para los criterios de valoración de eficacia principales y secundarios – Población por protocolo

		Grupo de vacuna			
		Prevnar 13	Placebo		
		N=42240	N=42256		
Criterio de valoración de eficacia	Número total de episodios	n	n	VE (%)	(IC del 95.2%)
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 episodio 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; CI = intervalo de confianza; NB/NI = no bacterémica/no invasiva; IPD = enfermedad neumocócica invasiva; VE = eficacia de vacuna; VT = tipo vacunal.					

14.2 Ensayos clínicos con Prevnar 13 en niños de 6 semanas a 17 años de edad

Lactantes y niños de 6 semanas a 17 meses de edad

La eficacia de Prevnar 13 contra la enfermedad neumocócica invasiva se dedujo de estudios comparativos de Prevnar, una vacuna antineumocócica conjugada 7 valente bajo licencia en los EE. UU., en los que Prevnar 13 provocó la unión de anticuerpos antipolisacáridos y anticuerpos funcionales OPA, según las mediciones de los ensayos ELISA y dOPA, respectivamente. Estos estudios fueron diseñados para evaluar la no inferioridad inmunitaria de Prevnar 13 ante Prevnar.

En los Estados Unidos se han realizado ensayos clínicos con un programa de vacunación a los 2, 4 y 6 meses, y entre los 12 y los 15 meses de edad.

El estudio de no inferioridad² (Estudio 2) realizado en los EE. UU. fue un ensayo aleatorizado, doblemente ciego y con control activo, en el que se asignó al azar Prevnar 13 o Prevnar a lactantes de 2 meses de edad en una proporción de 1:1. Los 2 grupos de vacuna estaban equilibrados adecuadamente en cuanto a raza, etnia, edad y peso al momento de la inscripción. La mayoría de los sujetos eran de raza blanca (69.1%), el 19.6% eran negros o afroestadounidenses, y el 2.4% eran asiáticos; el 82.1% de

los sujetos no eran de origen hispano o latino, y el 17.3% eran hispanos o latinos. En general, el 54.0% de los sujetos eran lactantes varones.

En el Estudio 2, se compararon las respuestas inmunitarias en sujetos que recibieron ya sea Prevnar 13 o Prevnar, mediante un conjunto de criterios de no inferioridad. Los criterios de valoración coprimarios incluyen el porcentaje de sujetos con una concentración de suero de IgG antipolisacárido capsular neumocócico ≥ 0.35 $\mu\text{g}/\text{mL}$, medida un mes después de la tercera dosis, y la media geométrica de las concentraciones de suero de IgG antipolisacárido capsular neumocócico un mes después de la cuarta dosis. El análisis que se utilizó para realizar esta determinación es el análisis ELISA estandarizado, el cual incluye la preabsorción de los sueros contenidos en la prueba con polisacárido neumocócico C y polisacárido del serotipo 22F a fin de reducir la reactividad no específica de fondo. Se compararon las respuestas con los 7 serotipos comunes en los sujetos que recibieron Prevnar 13 y Prevnar de forma directa. Cada una de las respuestas a los 6 serotipos adicionales en los sujetos que recibieron Prevnar 13 se comparó con la respuesta más baja observada entre los serotipos de Prevnar en los sujetos que recibieron esta vacuna.

Respuestas inmunitarias antineumocócicas después de tres dosis

En el Estudio 2, el criterio de no inferioridad para la proporción de sujetos con concentraciones del anticuerpo IgG antipolisacárido capsular neumocócico ≥ 0.35 $\mu\text{g}/\text{mL}$ un mes después de la tercera dosis se obtuvo para 10 de los 13 serotipos. Las excepciones fueron los serotipos 6B, 9V y 3. Aunque la respuesta a los serotipos 6B y 9V no cumplió con el criterio de no inferioridad previamente especificado, las diferencias fueron marginales.

El porcentaje de lactantes con concentraciones del anticuerpo IgG antipolisacárido capsular neumocócico ≥ 0.35 $\mu\text{g}/\text{mL}$ un mes después de la tercera dosis aparece a continuación (Tabla 16).

Tabla 16: Porcentaje de sujetos con concentraciones de anticuerpo anti-capsular $\geq 0.35 \mu\text{g/mL}$ un mes después de la administración de la tercera dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad; Estudio 2^{a,b,c,d}

Serotipo	Pevnar 13 N=249-252 (IC del 95%)		Pevnar N=250-252 (IC del 95%)		Diferencia en % de sujetos que respondieron (IC del 95%)	
Serotipos en Pevnar						
4	94.4	(90.9, 96.9)	98.0	(95.4, 99.4)	-3.6	(-7.3, -0.1)
6B	87.3	(82.5, 91.1)	92.8	(88.9, 95.7)	-5.5	(-10.9, -0.1)
9V	90.5	(86.2, 93.8)	98.4	(96.0, 99.6)	-7.9	(-12.4, -4.0)
14	97.6	(94.9, 99.1)	97.2	(94.4, 98.9)	0.4	(-2.7, 3.5)
18C	96.8	(93.8, 98.6)	98.4	(96.0, 99.6)	-1.6	(-4.7, 1.2)
19F	98.0	(95.4, 99.4)	97.6	(99.4, 99.1)	0.4	(-2.4, 3.4)
23F	90.5	(86.2, 93.8)	94.0	(90.4, 96.6)	-3.6	(-8.5, 1.2)
Serotipos adicionales ^e						
1	95.6	(92.3, 97.8)	e		2.8	(-1.3, 7.2)
3	63.5	(57.1, 69.4)	e		-29.3	(-36.2, -22.4)
5	89.7	(85.2, 93.1)	e		-3.1	(-8.3, 1.9)
6A	96.0	(92.8, 98.1)	e		3.2	(-0.8, 7.6)
7F	98.4	(96.0, 99.6)	e		5.6	(1.9, 9.7)
19A	98.4	(96.0, 99.6)	e		5.6	(1.9, 9.7)
^a Estudios realizados en los EE. UU. NCT00373958 (Estudio 2). ^b Población de inmunogenicidad evaluable. ^c Se obtuvo no inferioridad cuando el límite más bajo del IC del 95% en la diferencia entre los grupos (Pevnar 13 menos Pevnar) fue mayor de -10%. ^d Medición de anticuerpos mediante análisis ELISA estandarizado, el cual incluye la preabsorción de los sueros contenidos en la prueba con polisacárido neumocócico C y polisacárido del serotipo 22F a fin de reducir la reactividad no específica de fondo. ^e La comparación para los 6 serotipos adicionales se realizó con la respuesta más baja de los 7 serotipos comunes en los sujetos que recibieron Pevnar: el serotipo 6B para este análisis en particular (92.8%; IC del 95%: 88.9, 95.7).						

Se provocaron respuestas de anticuerpos funcionales cuantificados por análisis opsonofagocítico de goteo (dOPA) para los 13 serotipos, tal como se muestra en la Tabla 17.

Tabla 17: Media geométrica de títulos antineumocócicos dOPA un mes después de la administración de la tercera dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad; Estudio 2^{a,b,c}

Serotipo	Prevnar 13 N=91-94 (IC del 95%)	Prevnar N=89-94 (IC del 95%)
Serotipos en Prevnar		
4	359 (276, 468)	536 (421, 681)
6B	1055 (817, 1361)	1514 (1207, 1899)
9V	4035 (2933, 5553)	3259 (2288, 4641)
14	1240 (935, 1646)	1481 (1133, 1934)
18C	276 (210, 361)	376 (292, 484)
19F	54 (40, 74)	45 (34, 60)
23F	791 (605, 1034)	924 (709, 1204)
Serotipos adicionales		
1	52 (39, 69)	4 (4, 5)
3	121 (92, 158)	7 (5, 9)
5	91 (67, 123)	4 (4, 4)
6A	980 (783, 1226)	100 (66, 152)
7F	9494 (7339, 12281)	128 (80, 206)
19A	152 (105, 220)	7 (5, 9)
^a Estudios realizados en los EE. UU. NCT00373958 (Estudio 2). ^b El análisis de anticuerpos dOPA (actividad opsonofagocítica de goteo) mide la capacidad de los sueros inmunitarios, en combinación con el complemento, para propiciar la captación y eliminación de <i>S. pneumoniae</i> por parte de los fagocitos. ^c Población de inmunogenicidad evaluable.		

Respuestas inmunitarias antineumocócicas después de cuatro dosis

En el Estudio 2, las concentraciones de anticuerpos después de la administración de la cuarta dosis fueron mayores para los 13 serotipos, en comparación con las concentraciones que se obtuvieron después de la tercera dosis. El criterio de no inferioridad para la media geométrica de las concentraciones de antipolisacárido capsular neumocócico después de 4 dosis se obtuvo para 12 de los 13 serotipos neumocócicos. No se logró obtener el criterio de no inferioridad en la respuesta al serotipo 3 (Tabla 18).

Tabla 18: Media geométrica de las concentraciones de IgG antineumocócico ($\mu\text{g}/\text{mL}$) un mes después de la administración de la cuarta dosis a los 2, 4, 6 y 12 a 15 meses de edad; Estudio 2^{a,b,c,d}

Serotipo	Pevnar 13 N=232-236 (IC del 95%)		Pevnar N=222-223 (IC del 95%)		Razón de MGC (IC del 95%)	
Serotipos en Pevnar						
4	3.73	(3.28, 4.24)	5.49	(4.91, 6.13)	0.68	(0.57, 0.80)
6B	11.53	(9.99, 13.30)	15.63	(13.80, 17.69)	0.74	(0.61, 0.89)
9V	2.62	(2.34, 2.94)	3.63	(3.25, 4.05)	0.72	(0.62, 0.85)
14	9.11	(7.95, 10.45)	12.72	(11.22, 14.41)	0.72	(0.60, 0.86)
18C	3.20	(2.82, 3.64)	4.70	(4.18, 5.28)	0.68	(0.57, 0.81)
19F	6.60	(5.85, 7.44)	5.60	(4.87, 6.43)	1.18	(0.98, 1.41)
23F	5.07	(4.41, 5.83)	7.84	(6.91, 8.90)	0.65	(0.54, 0.78)
Serotipos adicionales ^e						
1	5.06	(4.43, 5.80)	e		1.40	(1.17, 1.66)
3	0.94	(0.83, 1.05)	e		0.26	(0.22, 0.30)
5	3.72	(3.31, 4.18)	e		1.03	(0.87, 1.20)
6A	8.20	(7.30, 9.20)	e		2.26	(1.93, 2.65)
7F	5.67	(5.01, 6.42)	e		1.56	(1.32, 1.85)
19A	8.55	(7.64, 9.56)	e		2.36	(2.01, 2.76)
^a Estudios realizados en los EE. UU. NCT00373958 (Estudio 2). ^b Población de inmunogenicidad evaluable. ^c Se declaró no inferioridad cuando el límite inferior del IC del 95% bilateral de la razón de la media geométrica (Pevnar 13: Pevnar) era mayor a 0.5. ^d Medición de anticuerpos mediante análisis ELISA estandarizado, el cual incluye la preabsorción de los sueros contenidos en la prueba con polisacárido neumocócico C y polisacárido del serotipo 22F a fin de reducir la reactividad no específica de fondo. ^e La comparación para los 6 serotipos adicionales se realizó con la respuesta más baja de los 7 serotipos comunes en los sujetos que recibieron Pevnar: el serotipo 9V para este análisis en particular (3.63; IC del 95%: 3.25, 4.05).						

Después de la cuarta dosis, la respuesta funcional de anticuerpos cuantificados por análisis opsonofagocítico de goteo (dOPA) para cada serotipo presentó resultados cuantitativos mayores en comparación con la respuesta que se obtuvo después de la tercera dosis (Tabla 19).

Tabla 19: Media geométrica de títulos antineumocócicos dOPA un mes después de la cuarta dosis en población de niños pequeños con inmunogenia evaluable; Estudio 2^{a,b}

Serotipo	Pevnar 13 N=88-92 (IC del 95%)		Pevnar N=92-96 (IC del 95%)	
Serotipos en Pevnar				
4	1180	(847, 1643)	1492	(1114, 1999)
6B	3100	(2337, 4111)	4066	(3243, 5098)
9V	11856	(8810, 15955)	18032	(14125, 23021)
14	2002	(1453, 2760)	2366	(1871, 2992)
18C	993	(754, 1308)	1722	(1327, 2236)
19F	200	(144, 276)	167	(121, 230)
23F	2723	(1961, 3782)	4982	(3886, 6387)
Serotipos adicionales				
1	164	(114, 237)	5	(4, 6)
3	380	(300, 482)	12	(9, 16)
5	300	(229, 393)	5	(4, 6)
6A	2242	(1707, 2945)	539	(375, 774)
7F	11629	(9054, 14938)	268	(164, 436)
19A	1024	(774, 1355)	29	(19, 44)
^a Estudios realizados en los EE. UU. NCT00373958 (Estudio 2). ^b El análisis dOPA (actividad opsonofagocítica de goteo) mide la capacidad de los sueros inmunitarios, en combinación con el complemento, para propiciar la captación y eliminación de <i>S. pneumoniae</i> por parte de los fagocitos.				

Lactantes mayores y niños de 7 meses a 5 años de edad sin vacunación previa

En un estudio descriptivo de etiqueta abierta de Pevnar 13 en Polonia⁴ (Estudio 4), se administraron a niños en edades de 7 a 11 meses, de 12 a 23 meses y de 24 meses a 5 años (antes de cumplir los 6 años), que nunca habían recibido una vacuna conjugada antineumocócica, 3, 2 o 1 dosis de Pevnar 13, respectivamente, conforme con los programas de vacunación correspondientes a cada grupo etario en la Tabla 2. Se midieron las concentraciones séricas de IgG en cada grupo un mes después de la dosis final; los datos aparecen en la Tabla 20.

Tabla 20: Media geométrica de las concentraciones ($\mu\text{g/ml}$) de anticuerpo IgC antipolisacárido capsular neumocócico un mes después de la administración de la dosis final de compensación de Pevnar 13 en niños de 7 meses a 5 años de edad que nunca habían recibido vacunación antineumocócica, clasificadas por grupo etario; Estudio 4^{a,b}

Serotipo	3 dosis de Pevnar 13 7 a 11 meses N=83-84 (IC del 95%)	2 dosis de Pevnar 13 12 a 23 meses N=104-110 (IC del 95%)	1 dosis de Pevnar 13 24 meses a 5 años N=135-152 (IC del 95%)
1	2.88 (2.44, 3.39)	2.74 (2.37, 3.16)	1.78 (1.52, 2.08)
3	1.94 (1.68, 2.24)	1.86 (1.60, 2.15)	1.42 (1.23, 1.64)
4	3.63 (3.11, 4.23)	4.28 (3.78, 4.86)	3.37 (2.95, 3.85)
5	2.85 (2.34, 3.46)	2.16 (1.89, 2.47)	2.33 (2.05, 2.64)
6A	3.72 (3.12, 4.45)	2.62 (2.25, 3.06)	2.96 (2.52, 3.47)
6B	4.77 (3.90, 5.84)	3.38 (2.81, 4.06)	3.41 (2.80, 4.16)
7F	5.30 (4.54, 6.18)	5.99 (5.40, 6.65)	4.92 (4.26, 5.68)
9V	2.56 (2.21, 2.96)	3.08 (2.69, 3.53)	2.67 (2.32, 3.07)
14	8.04 (6.95, 9.30)	6.45 (5.48, 7.59)	2.24 (1.71, 2.93)
18C	2.77 (2.39, 3.23)	3.71 (3.29, 4.19)	2.56 (2.17, 3.03)
19A	4.77 (4.28, 5.33)	4.94 (4.31, 5.65)	6.03 (5.22, 6.97)
19F	2.88 (2.35, 3.54)	3.07 (2.68, 3.51)	2.53 (2.14, 2.99)
23F	2.16 (1.82, 2.55)	1.98 (1.64, 2.39)	1.55 (1.31, 1.85)

^a Estudios realizados en Polonia NCT00452452 (Estudio 4).
^b Administración de Pevnar 13 a etiqueta abierta.
Nota: el número NCT de ClinicalTrials.gov es NCT004452452 (Polonia).

Niños de 15 a 59 meses de edad previamente vacunados con Pevnar

En un estudio descriptivo de etiqueta abierta realizado en los EE. UU.⁵ (Estudio 5), los niños de 15 a 59 meses previamente vacunados con 3 o 4 dosis de Pevnar recibieron 2 dosis de Pevnar 13 (niños en edades de > 15 a 23 meses) o 1 dosis de Pevnar 13 (niños en edades de 24 a 59 meses). Los datos después de una dosis de Pevnar 13 en niños de 24 a 59 meses de edad aparecen en la Tabla 21.

Tabla 21: Media geométrica de las concentraciones ($\mu\text{g/ml}$) de anticuerpo IgC antipolisacárido capsular neumocócico un mes después de la administración de una dosis de compensación de Pevnar 13 en niños de 24 a 59 meses con 3 o 4 dosis previas de Pevnar; Estudio 5 de compensación en los EE. UU.^{a,b}

Serotipo	1 dosis de Pevnar 13 24 a 59 meses N=173-175 (IC del 95%)	
	1	2.43
3	1.38	(1.17, 1.61)
5	2.13	(1.89, 2.41)
6A	12.96	(11.04, 15.21)
7F	4.22	(3.74, 4.77)
19A	14.18	(12.37, 16.25)

^a Estudios realizados en los EE. UU. NCT00761631 (Estudio 5).
^b Administración de Pevnar 13 a etiqueta abierta.

Niños de 5 a 17 años de edad

En un estudio en los EE. UU.⁵ (Estudio 5), se administró una sola dosis de Pevnar 13 a niños de 5 a 9 años de edad, quienes fueron previamente vacunados con al menos una dosis de Pevnar, y a niños de 10 a 17 años de edad que nunca habían recibido la vacuna antineumocócica.

En niños de 5 a 9 años de edad, las concentraciones específicas de serotipo IgG medidas 1 mes después de la administración de la vacuna fueron no inferiores (ej., el límite más bajo del IC del 95% bilateral para la razón de media geométrica [GMR] de >0.5) de las concentraciones IgG correspondientes en niños pequeños (Estudio 3) 1 mes después de la cuarta vacuna neumocócica (después de la cuarta dosis de Pevnar para los 7 serotipos comunes y después de la cuarta dosis de Pevnar 13 para los 6 serotipos adicionales) como aparece en las Tablas 22 y 23 respectivamente.

Tabla 22: Media geométrica de las concentraciones ($\mu\text{g/mL}$) de anticuerpo IgG neumocócico un mes después de la administración de la vacuna para 7 serotipos comunes, Pevnar 13 en niños de 5 a 9 años de edad en el Estudio 5 relativo a Pevnar en el Estudio 3 (después de la de niños pequeños)^{a,b,h}

		Grupo de vacuna (inscritos/asignados aleatoriamente)							
		Pevnar 13			Pevnar				
		De 5 a 9 años (Estudio 5)			Dosis después de la de niños pequeños (Estudio 3)				
Serotipo	n ^b	GMC ^c	(IC del 95% ^d)	n ^b	GMC ^c	(IC del 95% ^d)	Razón de GMC ^e	(IC del 95% ^f)	
Común									
4	169	8.45	(7.24, 9.87)	173	2.79	(2.45, 3.18)	3.03	(2.48, 3.71)	
6B	171	53.56	(45.48, 63.07)	173	9.47	(8.26, 10.86)	5.66	(4.57, 6.99)	
9V	171	9.51	(8.38, 10.78)	172	1.97	(1.77, 2.19)	4.83	(4.10, 5.70)	
14	169	29.36	(24.78, 34.78)	173	8.19	(7.31, 9.18)	3.58	(2.93, 4.39)	
18C	171	8.23	(7.13, 9.51)	173	2.33	(2.05, 2.65)	3.53	(2.91, 4.29)	
19F	171	17.58	(14.95, 20.67)	173	3.31	(2.87, 3.81)	5.31	(4.29, 6.58)	
23F	169	11.26	(9.79, 12.95)	173	4.49	(3.86, 5.23)	2.51	(2.04, 3.08)	

^a Estudios realizados en los EE. UU. NCT00761631 (Estudio 5) y NCT00444457 (Estudio 3).

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

^c Se calcularon concentraciones medias geométricas (GMC) usando todos los sujetos con datos disponibles para la extracción de sangre especificada. GMC después de una serie de vacunas de 4 dosis con Pevnar (Estudio 3, después de la de niños pequeños).

^d Intervalos de confianza (ICs) son retrotransformaciones de un intervalo de confianza basado en la distribución t Estudiante para el logaritmo medio de las concentraciones.

^e Razón de GMC: referencia de Pevnar 13 (Estudio 5) a Pevnar (Estudio 3).

^f Intervalos de confianza para la proporción son retrotransformaciones de un intervalo de confianza basado en la distribución t Estudiante para la diferencia media de los logaritmos de las medidas [Pevnar 13 (Estudio 5) – Pevnar (Estudio 3)].

^g Población de Inmunogenicidad Evaluable.

^h Se declaró no inferioridad si el límite inferior del IC bilateral del 95% para la razón de media geométrica fue mayor que 0.5.

Tabla 23: Media geométrica de las concentraciones ($\mu\text{g}/\text{mL}$) de IgG neumocócico un mes después de la administración de la vacuna para 6 serotipos adicionales, Pevnar 13 en niños de 5 a 9 años de edad en el Estudio 5 en relación con Pevnar 13 en el Estudio 3 (después de la de niños pequeños)^{a,g,h}

		Grupo de vacuna (inscritos/asignados aleatoriamente)							
		Pevnar 13			Pevnar 13				
		De 5 a 9 años (Estudio 5)			Dosis después de la de niños pequeños (Estudio 3)				
Serotipo	n ^b	GMC ^c	(IC del 95% ^d)	n ^b	GMC ^c	(IC del 95% ^d)	Razón de GMC ^e	(IC del 95% ^f)	
Adicional									
1	171	3.57	(3.05, 4.18)	1068	2.90	(2.75, 3.05)	1.23	(1.07, 1.42)	
3	171	2.38	(2.07, 2.74)	1065	0.75	(0.72, 0.79)	3.17	(2.78, 3.62)	
5	171	5.52	(4.82, 6.32)	1068	2.85	(2.72, 2.98)	1.94	(1.71, 2.20)	
6 ^a	169	21.51	(18.15, 25.51)	1063	7.11	(6.78, 7.46)	3.03	(2.64, 3.47)	
7F	170	6.24	(5.49, 7.08)	1067	4.39	(4.18, 4.61)	1.42	(1.24, 1.62)	
19 ^a	170	17.18	(15.01, 19.67)	1056	8.44	(8.05, 8.86)	2.03	(1.78, 2.32)	

^a Estudios realizados en los EE. UU. NCT00761631 (Estudio 5) y NCT00444457 (Estudio 3).

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

^c Se calcularon concentraciones medias geométricas (GMC) usando todos los sujetos con datos disponibles para la extracción de sangre especificada. GMC después de una serie de vacunas de 4 dosis con Pevnar 13 (Estudio 3, después de la de niños pequeños).

^d Intervalos de confianza (ICs) son retrotransformaciones de un intervalo de confianza basado en la distribución t Estudiante para el logaritmo medio de las concentraciones.

^e Razón de GMC: referencia de Pevnar 13 (Estudio 5) a Pevnar 13 (Estudio 3).

^f Intervalos de confianza para la proporción son retrotransformaciones de un intervalo de confianza basado en la distribución t Estudiante para la diferencia media de los logaritmos de las medidas [Pevnar 13 (Estudio 5) – Pevnar 13 (Estudio 3)].

^g Población de Inmunogenicidad Evaluable.

^h Se declaró no inferioridad si el límite inferior del IC bilateral del 95% para la razón de medida geométrica fue mayor que 0.5.

En niños con edades de 10 a 17 años los GMT de OPA según las mediciones del ensayo mcOPA, 1 mes después de la administración de la vacuna fueron no inferiores (ej., el límite inferior del IC bilateral del 95% para la razón de GMR de >0.5) a la razón de los GMT mcOPA en el grupo de 5 a 9 años de edad para 12 de 13 serotipos (salvo para el serotipo 3), como aparece en la Tabla 24.

Tabla 24: Comparación de GMT de mcOPA neumocócico un mes después de la administración de la vacuna, Prevnar 13, en niños con edades de 10 a 17 años en relación con Prevnar 13 en niños con edades de 5 a 9 años^{a,g,h,i}

		Grupo de vacuna (inscritos)							
		Prenvar 13 10 a 17 años			Prenvar 13 5 a 9 años				
Serotipo	n ^b	GMT ^c	(IC del 95% ^d)	n ^b	GMT ^c	(IC del 95% ^d)	Razón de GMT ^e	(IC del 95% ^f)	
Común									
4	188	6912	(6101, 7831)	181	4629	(4017, 5334)	1.5	(1.24, 1.80)	
6B	183	14224	(12316, 16427)	178	14996	(13164, 17083)	0.9	(0.78, 1.15)	
9V	186	4485	(4001, 5028)	180	4733	(4203, 5328)	0.9	(0.80, 1.12)	
14	187	6894	(6028, 7884)	176	4759	(4120, 5497)	1.4	(1.19, 1.76)	
18C	182	6263	(5436, 7215)	175	8815	(7738, 10041)	0.7	(0.59, 0.86)	
19F	184	2280	(1949, 2668)	178	1591	(1336, 1893)	1.4	(1.14, 1.81)	
23F	187	3808	(3355, 4323)	176	3245	(2819, 3736)	1.2	(0.97, 1.42)	
Adicional									
1	189	322	(275, 378)	179	191	(165, 221)	1.7	(1.36, 2.10)	
3	181	114	(101, 130)	178	203	(182, 226)	0.6	(0.48, 0.67)	
5	183	360	(298, 436)	178	498	(437, 568)	0.7	(0.57, 0.91)	
6A	182	9928	(8457, 11655)	178	7514	(6351, 8891)	1.3	(1.05, 1.67)	
7F	185	6584	(5829, 7436)	178	10334	(9099, 11737)	0.6	(0.53, 0.76)	
19A	187	1276	(1132, 1439)	180	1180	(1048, 1329)	1.1	(0.91, 1.28)	

^a Estudios realizados en los EE. UU. NCT00761631 (Estudio 5).

^b n = Número de sujetos con un título determinado de anticuerpos para el serotipo especificado.

^c Se calcularon títulos de media geométrica (GMT) usando todos los sujetos con datos disponibles para la extracción de sangre especificada.

^d Intervalos de confianza (ICs) son retrotransformaciones de un intervalo de confianza basado en la distribución t Estudiante para el logaritmo medio de los títulos.

^e Razón de GMT: referencia de Prenvar 13 (10 a 17 años de edad) a Prenvar 13 (5 a 9 años de edad).

^f Intervalos de confianza para la proporción son retrotransformaciones de un intervalo de confianza basado en la distribución t Estudiante para la diferencia media de los logaritmos de las medidas [Prenvar 13 (10 a 17 años de edad) – Prenvar 13 (5 a 9 años de edad)] Estudio 5.

^g Población de Inmunogenicidad Evaluable.

^h Se declaró no inferioridad si el límite inferior del IC bilateral del 95% para la razón de GMT fue mayor que 0.5.

ⁱ Se establecieron valores de ensayo individuales de mcOPA por debajo del límite inferior de cuantificación del ensayo en 0.50*LLOQ con el fin de calcular el GMT del mcOPA.

14.3 Ensayos clínicos de inmunogenicidad de Prenvar 13 en adultos

Se realizaron seis ensayos clínicos de fase 3 y 4^{6-8,10,11,13} en los EE. UU. y en Europa, evaluando la inmunogenicidad de Prenvar 13 en grupos de adultos de diferentes edades, en personas que o bien no habían sido vacunadas previamente con PPSV23 (no vacunadas con PPSV23) o que habían recibido una dosis de PPSV23 (vacunadas previamente con PPSV23).

Cada estudio incluyó a adultos sanos y a adultos inmuno-competentes con condiciones 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 alcoholismo y el tabaco), que se sabe que aumentan el riesgo de neumonía neumocócica grave y enfermedad neumocócica invasiva. Se definió una afección médica estable como una afección médica que no requiere un cambio sustancial en la terapia (como 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 6 a 12 semanas antes de recibir la vacuna del estudio.

Las respuestas inmunitarias provocadas por Pevnar 13 y PPSV23 fueron medidas por un ensayo de anticuerpos mcOPA para los trece serotipos neumocócicos contenidos en Pevnar 13. Se calcularon los GMT de anticuerpos específicos de los serotipos mcOPA 1 mes después de cada administración de la vacuna. Para los 12 serotipos en común a ambas vacunas, se cumplió la no inferioridad entre vacunas si el límite inferior del intervalo de confianza (IC) del 95% bilateral de la razón GMT (Pevnar 13/PPSV23) era mayor a 0.5.

La respuesta al serotipo adicional 6A, el cual está contenido en Pevnar 13 pero no en PPSV23, se evaluó por medio de la demostración de un aumento ≥ 4 en el título Anti-6A mcOPA por encima de los niveles anteriores a la vacunación. Se definió una respuesta significativamente mayor desde el punto de vista estadístico para Pevnar 13, para la diferencia de porcentajes (Pevnar 13 menos PPSV23) de los adultos que lograron un aumento ≥ 4 del título de Anti-6A mcOPA, como el límite inferior del IC bilateral del 95% mayor que 0. Para comparación de los GMT de mcOPA, se definió una respuesta significativamente mayor desde el punto de vista estadístico para el serotipo 6A como el límite inferior del IC bilateral del 95% de la razón de GMT (Pevnar 13/PPSV23) superior a 2.

De los seis ensayos clínicos de fase 3 y 4, se realizaron 2 ensayos de no inferioridad^{6,7} en los cuales las respuestas de inmunidad a Pevnar 13 se compararon con las respuestas a PPSV23; uno en adultos no vacunados con PPSV23 de 18 a 64 años⁶ (Estudio 6), y uno en adultos vacunados previamente con PPSV23 de ≥ 70 años⁷ (Estudio 7). Un tercer estudio comparó las respuestas de inmunidad de Pevnar 13 como dosis única en comparación con la respuesta a Pevnar 13 administrado un año después de una dosis de PPSV23 en adultos de 60 a 64 años que no habían sido vacunados con PPSV23 en el momento de inscripción⁸ (Estudio 8). El estudio también comparó las respuestas inmunes de PPSV23 como dosis única en comparación con las respuestas a PPSV23 administrado un año después de una dosis de Pevnar 13. Dos estudios evaluaron la administración simultánea de Pevnar 13 con Fluarix (IIV3) no activado temporalmente en los Estados Unidos¹⁰ (Estudio 10) y en Europa¹¹ (Estudio 11). Un estudio (Estudio 13) evaluó la administración simultánea de Pevnar 13 con Fluzone Tetravalente (IIV4) inactivado de temporada en adultos de ≥ 50 años de edad vacunados previamente con PPSV23 en los EE. UU.

En general, en los estudios clínicos para evaluar la innumogenicidad de Pevnar 13 en adultos, las personas de 18 a 64 años de edad respondieron por lo menos tan bien como las personas de 65 años y más, el grupo etario evaluado en un ensayo de eficacia de criterio de evaluación clínica.

Ensayos clínicos realizados en adultos no vacunados con PPSV23

En un ensayo clínico activo, controlado, doble ciego y modificado⁶ (Estudio 6) de Pevnar 13 en los EE. UU., los adultos no vacunados con PPSV23 de 60 a 64 años se asignaron aleatoriamente (1:1) para recibir Pevnar 13 o PPSV23. Además, se inscribieron adultos de 18 a 49 años y de 50 a 59 años, quienes recibieron una dosis de Pevnar 13 (etiqueta abierta).

^a Doble ciego y modificado significa que el personal del centro que dispensa y administra la vacuna no lo hacía a ciegas, pero todo el otro personal del estudio, incluyendo el investigador principal y el sujeto, sí estaban a ciegas.

En adultos de 60 a 64 años, los GMT de anticuerpos mcOPA causados por Pevnar 13 no fueron inferiores a los causados por PPSV23 para los 12 serotipos en común a ambas vacunas (véase la Tabla 24). Asimismo, el límite inferior del intervalo de confianza del 95% para la razón de GMT de mcOPA (Pevnar 13/PPSV23) fue mayor que 1 para 8 de los serotipos en común.

Para el serotipo 6A, que es único para Pevnar 13, las proporciones de sujetos con un aumento ≥ 4 después de Pevnar 13 (88.5%) fueron estadísticamente mucho mayores que después de PPSV23 (49.3%) en adultos no vacunados con PPSV23 de 60 a 64 años. Los GMT de mcOPA para el serotipo 6A fueron estadísticamente mucho mayores después de Pevnar 13 en comparación con los de después de PPSV23 (véase Tabla 25).

Los GMT de anticuerpos mcOPA causados por Pevnar 13 en adultos de 50 a 59 años no fueron inferiores a los correspondientes GMT de anticuerpos mcOPA causados por Pevnar 13 en adultos de 60 a 64 años para los 13 serotipos (véase Tabla 25).

En los adultos de 18 a 49 años, los GMT de anticuerpos mcOPA causados por Pevnar 13 no fueron inferiores a los correspondientes causados por Pevnar 13 en adultos de 60 a 64 años para todos los 13 serotipos (véase Tabla 25).

Tabla 25: Los GMT de mcOPA en adultos no vacunados con PPSV23 de 18 a 49 años o de 50 a 59 años que recibieron Prevnar 13; y en adultos de 60 a 64 que recibieron Prevnar 13 o PPSV23 (Estudio 6)^{a,b,c,d,e}

Serotipo	Prevnar 13	Prevnar 13	Prevnar 13	PPSV23	Prevnar 13 18-49 relativo a 60-64 años		Prevnar 13 50-59 relativo a 60-64 años		Prevnar 13 relativo a PPSV23, 60-64 años ^g	
	18-49 años ^f N=836-866	50-59 años ^f N=350-384	60-64 años N=359-404	60-64 años N=367-402	Razón de GMT	(IC del 95%)	Razón de GMT	(IC del 95%)	Razón de GMT	(IC del 95%)
1	353	211	158	119	2.4	(2.03, 2.87)	1.3	(1.07, 1.65)	1.3	(1.07, 1.65)
3	91	94	96	90	1.0	(0.84, 1.13)	1.0	(0.82, 1.18)	1.1	(0.89, 1.29)
4	4747	2904	2164	1405	2.3	(1.92, 2.76)	1.3	(1.06, 1.70)	1.5	(1.18, 2.00)
5	386	322	236	198	1.9	(1.55, 2.42)	1.4	(1.08, 1.74)	1.2	(0.95, 1.50)
6A ^h	5746	4469	2766	343	2.2	(1.84, 2.67)	1.6	(1.28, 2.03)	8.1	(6.11, 10.67)
6B	9813	3350	2212	998	4.9	(4.13, 5.93)	1.5	(1.20, 1.91)	2.2	(1.70, 2.89)
7F	3249	1807	1535	829	2.9	(2.41, 3.49)	1.2	(0.98, 1.41)	1.9	(1.52, 2.26)
9V	3339	2190	1701	1012	2.9	(2.34, 3.52)	1.3	(1.08, 1.53)	1.7	(1.40, 2.02)
14	2983	1078	733	819	4.9	(4.01, 5.93)	1.5	(1.14, 1.89)	0.9	(0.69, 1.16)
18C	3989	2077	1834	1074	2.3	(1.91, 2.79)	1.1	(0.89, 1.44)	1.7	(1.32, 2.21)
19A	1580	968	691	368	2.3	(2.02, 2.66)	1.4	(1.17, 1.68)	1.9	(1.53, 2.30)
19F	1533	697	622	636	3.0	(2.44, 3.60)	1.1	(0.89, 1.41)	1.0	(0.78, 1.23)
23F	1570	531	404	87	4.2	(3.31, 5.31)	1.3	(0.96, 1.80)	4.6	(3.37, 6.38)

GMT, Título Medio Geométrico.
^a Estudio realizado en los EE. UU. NCT00427895 (Estudio 6).
^b No inferioridad se definió para los 13 serotipos en adultos con edades de 18 a 49 años, para los 12 serotipos en común en adultos con edades de 60 a 64 años y para los 13 serotipos en común en adultos con edades de 50 a 59 años como el límite inferior del IC bilateral del 95% para la razón de GMT mayor que 0.5.
^c No se midieron los mcOPA para los 11 serotipos únicos de PPSV23 pero no contenidos en Prevnar 13.
^d Se establecieron valores de ensayo individuales de mcOPA por debajo del límite inferior de cuantificación del ensayo en 0.50*LLOQ con el fin de calcular el GMT del mcOPA.
^e Población de Inmunogenicidad Evaluable.
^f Administración de Prevnar 13 a etiqueta abierta.
^g Para el serotipo 6A, que es único de Prevnar 13, se definió una respuesta estadísticamente mucho mayor para el análisis en el grupo 1 como el límite inferior del IC bilateral del 95% para la razón de GMT (Prevnar 13/PPSV23) mayor que 2.
^h 6A es un serotipo único de Prevnar 13, pero no contenido en PPSV23.

Ensayos clínicos realizados en adultos vacunados previamente con PPSV23

En un ensayo clínico activo, controlado, doble ciego y modificado de fase 3⁷ (Estudio 7) de Prevnar 13 en los Estados Unidos y Suecia, los adultos vacunados previamente con PPSV23 de ≥ 70 años que habían recibido una dosis de PPSV23 ≥ 5 años antes se asignaron aleatoriamente (1:1) para recibir Prevnar 13 o PPSV23.

Los GMT de anticuerpos mcOPA causados por Prevnar 13 no fueron inferiores a los causados por PPSV23 para los 12 serotipos en común a ambas vacunas cuando se administró Prevnar 13 o PPSV23 al menos 5 años después de una dosis anterior de PPSV23. Asimismo, el límite inferior del intervalo de confianza del 95% para la razón de GMT de mcOPA (Prenvar 13/PPSV23) fue mayor que 1 para 9 de los serotipos en común.

Para el serotipo 6A, que es único para Prevnar 13, la proporción de sujetos con un aumento ≥ 4 de títulos de mcOPA después de Prevnar 13 (71.1%) fue estadísticamente considerablemente mayor que después de PPSV23 (27.3%) en adultos vacunados previamente con PPSV23 de ≥ 70 años. Los GMT de mcOPA para el serotipo 6A fueron estadísticamente mucho mayores después de Prevnar 13 en comparación con los de después de PPSV23.

Este ensayo clínico demostró que en adultos de ≥ 70 años vacunados previamente con PPSV23 ≥ 5 años antes, la vacuna con Prevnar 13 causó respuestas inmunes no inferiores en comparación con la revacunación con PPSV23 (véase la Tabla 26).

Tabla 26: Los GMT de mcOPA en adultos de ≥ 70 años vacunados previamente con PPSV23, que recibieron Prenvar 13 o PPSV23 (Estudio 7)^{a,b,c,d,e,f}

Serotipo	Prenvar 13 N=400-426 GMT	PPSV23 N=395-445 GMT	Prenvar 13 relativo a PPSV23	
			Razón de GMT	(IC del 95%)
1	93	66	1.4	(1.14, 1.72)
3	59	53	1.1	(0.92, 1.31)
4	613	263	2.3	(1.76, 3.10)
5	100	61	1.6	(1.35, 2.00)
6A ^g	1056	160	6.6	(5.14, 8.49)
6B	1450	565	2.6	(2.00, 3.29)
7F	559	481	1.2	(0.97, 1.39)
9V	622	491	1.3	(1.08, 1.49)
14	355	366	1.0	(0.76, 1.23)
18C	972	573	1.7	(1.33, 2.16)
19A	366	216	1.7	(1.40, 2.07)
19F	422	295	1.4	(1.16, 1.77)
23F	177	53	3.3	(2.49, 4.47)

GMT, Título Medio Geométrico.

^a Estudio realizado en los EE. UU. y Suecia NCT00546572 (Estudio 7).

^b No inferioridad se definió para los 12 serotipos en común como el límite inferior del IC bilateral del 95% para la razón de GMT (Prenvar 13/PPSV23) mayor que 0.5.

^c Para el serotipo 6A, que es único de Prenvar 13, se definió una respuesta estadísticamente mucho mayor como el límite inferior del IC bilateral del 95% para la razón de GMT (Prenvar 13/PPSV23) mayor que 2.

^d No se midieron los mcOPA para los 11 serotipos únicos de PPSV23 pero no contenidos en Prenvar 13.

^e Se establecieron valores de ensayo individuales de mcOPA por debajo del límite inferior de cuantificación del ensayo en $0.50 \times \text{LLOQ}$ con el fin de calcular el GMT de mcOPA.

^f Población de Inmunogenicidad Evaluable.

^g 6A es un serotipo único de Prenvar 13, pero no contenido en PPSV23.

Ensayo clínico de vacunación secuencial de Prenvar 13 y PPSV23 en adultos no vacunados con PPSV23

En un ensayo clínico aleatorio realizado en adultos de 60 a 64 años, no vacunados con PPSV23⁸ (Estudio 8), 223 personas recibieron PPSV23 seguido de Prenvar 13 un año después (PPSV23/Prenvar 13), y 478 recibieron solamente Prenvar 13. Se midieron los títulos de anticuerpos mcOPA un mes después de la vacunación con Prenvar 13, los cuales se muestran en la Tabla 26. Los GMT de mcOPA en las personas que recibieron Prenvar 13 un año después de PPSV23 fueron menores en comparación con los de

quienes recibieron solamente Prevnar 13. De modo similar, en análisis exploratorios en adultos vacunados previamente con PPSV23, de ≥ 70 años en el Estudio 7, se observaron GMT de mcOPA inferiores en las personas que recibieron Prevnar 13 un año después de PPSV23 en comparación con los de quienes recibieron Prevnar 13 solamente.

Tabla 27: Los GMT de mcOPA para los serotipos de Prevnar 13 en adultos de 60 a 64 años no vacunados con PPSV23, que recibieron solamente Prevnar 13 o Prevnar 13 un año después de PPSV23 (Estudio 8) (PPSV23/Prevnar 13)^{a,b,c,d}

Serotipo	Prevnar 13 N=410-457		PPSV23/Prevnar 13 N=180-196	
	GMT	(IC del 95%)	GMT	(IC del 95%)
1	219	(191, 252)	88	(72, 109)
3	78	(69, 88)	54	(45, 65)
4	2590	(2257, 2973)	988	(802, 1218)
5	258	(218, 305)	112	(90, 139)
6A ^e	2947	(2536, 3426)	1210	(962, 1522)
6B	2165	(1845, 2540)	832	(654, 1059)
7F	1518	(1339, 1721)	407	(342, 485)
9V	1279	(1142, 1432)	495	(426, 575)
14	790	(663, 941)	515	(402, 659)
18C	1683	(1437, 1971)	650	(504, 839)
19A	717	(629, 818)	299	(248, 361)
19F	812	(702, 939)	360	(293, 442)
23F	384	(312, 472)	142	(104, 193)

GMT, Título Medio Geométrico.

^a Estudio realizado en los EE.UU. NCT00574548 (Estudio 8).

^b Población de Inmunogenicidad Evaluable.

^c No se midieron los mcOPA para los 11 serotipos únicos de PPSV23 pero no contenidos en Prevnar 13.

^d Se establecieron valores de ensayo individuales de mcOPA por debajo del límite inferior de cuantificación del ensayo en 0.50*LLOQ con el fin de calcular el GMT de mcOPA.

^e 6A es un serotipo único de Prevnar 13, pero no contenido en PPSV23.

También en el Estudio 8, 266 personas recibieron Prevnar 13 seguido de PPSV23 un año después (Prevnar 13/PPSV23). Los GMT de anticuerpos de mcOPA luego de haberse administrado PPSV23 un año después de Prevnar 13 (Prevnar 13/PPSV23) no fueron inferiores a los de una dosis única de PPSV23 (N=237) para los 12 serotipos comunes [el límite inferior del IC del 95% para la razón de GMT [Prevnar 13/PPSV23 relativo a PPSV23] fue > 0.5] (véase la Tabla 27). En Estudio 6, que fue realizado en adultos de 60 a 64 años no vacunados con PPSV23, 108 personas recibieron PPSV23 3.5 a 4 años después de Prevnar 13 (Prevnar 13/PPSV23) y 414 recibieron una única dosis de PPSV23. Se observaron en general razones de GMT de mcOPA específicos de los serotipos más elevados [(Prevnar 13/PPSV23)/PPSV23] en comparación con el intervalo de dosis de un año del Estudio 8.

Tabla 28: Los GMT de mcOPA para los serotipos de Pevnar 13 en adultos de 60 a 64 años no vacunados con PPSV23, que recibieron PPSV23 un año después de haber recibido Pevnar 13, en relación con PPSV23 solo (Estudio 8)^{a,b,c,d}

Serotipo	Pevnar 13/PPSV23 N=216-233		PPSV23 N=214-229		Razón de GMT (Pevnar 13/PPSV23) / PPSV23	
	GMT	IC del 95%	GMT	IC del 95%	Razón	IC del 95%
1	155	(131, 182)	161	(131, 198)	1.0	(0.74, 1.25)
3	127	(111, 145)	83	(71, 98)	1.5	(1.23, 1.87)
4	1409	(1202, 1651)	1468	(1139, 1893)	1.0	(0.71, 1.29)
5	220	(184, 264)	178	(144, 222)	1.2	(0.93, 1.64)
6A ^e	1366	(1122, 1663)	400	(306, 524)	3.4	(2.45, 4.77)
6B	1345	(1113, 1625)	875	(689, 1111)	1.5	(1.14, 2.08)
7F	748	(653, 857)	719	(598, 865)	1.0	(0.83, 1.31)
9V	848	(731, 984)	824	(694, 977)	1.0	(0.82, 1.29)
14	711	(580, 872)	869	(677, 1115)	0.8	(0.59, 1.13)
18C	1115	(925, 1344)	912	(707, 1177)	1.2	(0.89, 1.67)
19A	471	(408, 543)	390	(318, 477)	1.2	(0.94, 1.55)
19F	819	(697, 963)	626	(504, 779)	1.3	(1.00, 1.71)
23F	216	(169, 277)	84	(62, 114)	2.6	(1.74, 3.79)

GMT, Título Medio Geométrico.
^a Estudio realizado en los EE.UU. NCT00574548 (Estudio 8).
^b Población de Inmunogenicidad Evaluable.
^c No se midieron los mcOPA para los 11 serotipos únicos de PPSV23 pero no contenidos en Pevnar 13.
^d Se establecieron valores de ensayo individuales de mcOPA por debajo del límite inferior de cuantificación del ensayo en 0.50*LLOQ con el fin de calcular el GMT de mcOPA.
^e 6A es un serotipo único de Pevnar 13, pero no contenido en PPSV23. Los GMT de mcOPA Anti-6A fueron descriptivos de por sí.

14.4 Administración simultánea con otras vacunas

Lactantes y niños pequeños

Se evaluó la administración simultánea de las vacunas de rutina en lactantes en los EE. UU. [véase *Interacciones farmacológicas (7.1)*] con Pevnar 13 en dos estudios: Estudio 2 [véase *Estudios clínicos (14.2)*], Respuestas inmunitarias antineumocócicas después de tres dosis² y el estudio de concordancia de lote, también realizado en los EE. UU.³ (Estudio 3). En el Estudio 3, se seleccionó a los sujetos al azar para recibir uno de tres lotes de Pevnar 13 o Pevnar en una proporción de 2:2:2:1. El número total de lactantes vacunados fue de 663² (Estudio 2) y 1699³ (Estudio 3). Se compararon las respuestas inmunitarias con los antígenos en vacunas administradas simultáneamente en lactantes que recibieron Pevnar y Pevnar 13. Las respuestas a los antígenos de toxoide diftérico, el toxoide tetánico, tos ferina, poliomielitis tipos 1, 2 y 3; hepatitis B, PRP-T, PRP-OMP, sarampión y varicela en sujetos que recibieron Pevnar 13 fueron similares a las de los sujetos que recibieron Pevnar. A raíz de la escasez de datos, las respuestas a los antígenos de paperas y rubeola en los sujetos que recibieron Pevnar 13 fueron similares a las de los sujetos que recibieron Pevnar.

Adultos de ≥ 50 años de edad

Administración simultánea con QIV

Pevnar 13 se administró simultáneamente con una vacuna inactivada contra la gripe, tetravalente (IIV4) (Fluzone Tetravalente), bajo licencia en los EE. UU., a adultos de ≥ 50 años de edad vacunados previamente con PPSV23 para la temporada de gripe de 2014/2015 (Estudio 13) [véase *Reacciones adversas (6.2)* e *Interacciones farmacológicas (7.1)*]. Un grupo de estudio recibió Pevnar 13 y IIV4

simultáneamente, seguido aproximadamente un mes después por placebo. Un segundo grupo de estudio recibió IIV4 y placebo simultáneamente, seguido aproximadamente un mes después por Pevnar 13.

Se midieron las respuestas de anticuerpos de serotipos específicos neumocócicos un mes después de la vacunación con Pevnar 13 así como los GMT de OPA. Se demostró la no inferioridad para cada serotipo neumocócico si el límite inferior del IC del 95% bilateral de la razón de la media geométrica (Pevnar 13 + IIV4 en relación con Pevnar 13 solo) era > 0.5 . Aunque las respuestas de anticuerpos de OPA a Pevnar 13 generalmente parecieron ser un poco inferiores cuando Pevnar 13 se administró simultáneamente con IIV4, en comparación con Pevnar 13 administrado solo, se demostró la no inferioridad para todos los serotipos neumocócicos evaluados de Pevnar 13 en el Estudio 13.

Se midieron las respuestas de anticuerpos de cepas específicas de gripe un mes después de IIV4 así como los títulos de ensayo de inhibición de hemaglutinación (HAI). Los GMT de HAI se evaluaron para cada cepa de IIV4 en el Estudio 13. Se demostró la no inferioridad si el límite inferior del IC del 95% bilateral de la razón de la media geométrica de HAI (Pevnar 13 + IIV4 en relación con IIV4 + Placebo) era > 0.5 . Se demostró la no inferioridad para cada cepa de la vacuna IIV4 evaluada en el Estudio 13.

Administración simultanea con TIV

Dos ensayos clínicos aleatorios y doble ciegos evaluaron la inmunogenicidad de Pevnar 13 dado con IIV3 (otoño de 2007/primavera de 2008 Fluarix, cepas A/H1N1, A/H3N2 y B) en adultos no vacunados con PPSV23, de 50 a 59 años¹⁰ (Estudio 10, realizado en los EE. UU.) y en adultos ≥ 65 años¹¹ (Estudio 11, realizado en Europa). Con base en el análisis de la comparación primaria preespecificada de los GMC de IgG polisacárido anticapsular de serotipo específico, se cumplió la no inferioridad para todos los serotipos en adultos de 50 a 59 años de edad y para 12 de los 13 serotipos en adultos de ≥ 65 años de edad.

15 REFERENCIAS

Identificadores de ClinicalTrials.gov para los estudios incluidos abajo:

1. Estudio 1 NCT00205803
2. Estudio 2 NCT00373958
3. Estudio 3 NCT00444457
4. Estudio 4 NCT00452452
5. Estudio 5 NCT00761631
6. Estudio 6 NCT00427895
7. Estudio 7 NCT00546572
8. Estudio 8 NCT00574548
9. Estudio 9 NCT00500266

10. Estudio 10 NCT00521586
11. Estudio 11 NCT00492557
12. Estudio 12 NCT00744263
13. Estudio 13 NCT02124161

16 CÓMO SE SUMINISTRA, ALMACENAMIENTO Y MANEJO

Jeringa precargada, 1 dosis (10 unidades por paquete), NDC 0005-1971-02.

Jeringa precargada, 1 dosis (1 unidad por paquete), NDC 0005-1971-05

Después de su envío, Prevnar 13 puede llegar a temperaturas entre 2 °C a 25 °C (36 °F a 77 °F).

A su recepción, manténgase en refrigeración de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F).

No congelar. Desechar si la vacuna ha sido congelada.

Prevnar 13 es estable a temperaturas de hasta 25 °C (77 °F) durante 4 días. Estos datos no son recomendaciones para su envío o almacenamiento, pero pueden orientar las decisiones para su uso en el caso de variaciones temporales de temperatura.

La cubierta de la aguja y el émbolo de caucho de la jeringa precargada no están hechos de látex de caucho natural.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Antes de la administración de esta vacuna, el profesional de la atención médica deberá informar a la persona, padre, guardián u otro adulto responsable sobre lo siguiente:

- Los beneficios y los riesgos potenciales de la inmunización con Prevnar 13 [*véase Advertencias y precauciones (5) y Reacciones adversas (6)*].
- La importancia de completar la serie de inmunizaciones a menos de que sea contraindicado.
- Se deberá informar de cualquier sospecha de reacciones adversas al profesional de atención médica.

Proporcione las Declaraciones de información de la vacuna, que están disponibles sin cargo en el sitio web de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) (www.cdc.gov/vaccines).

La etiqueta de este producto puede haber sido actualizada. Para información actualizada de la prescripción, sírvase visitar www.pfizer.com.



Licencia del Gobierno de los EE. UU. n.º 3

LAB-0469-18.0
Código CPT 90670