Prevenar 13®

PAA083854

PAA083854

Vacuna Neumocócica conjugada, 13 valente (Proteína diftérica CRM197).

Vacuna Neumocócica conjugada, 13 valente (Proteína diftérica CRM_{197}).

PAA083854

PAA083854

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Prevenar® Vacuna Conjugada Neumocócica, 13 valente (Difteria CRM 197 Proteína)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:

1 dosis (0,5 mL) contiene:

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable lista para uso intramuscular.
Se suministra como una jeringa prellenada.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

La vacuna neumocócica conjugada 13-valente está indicada en adultos de 50 o más años de edad para la prevención de la enfermedad neumocócica (incluida la neumonía invasiva y no invasiva y la enfermedad invasiva) causada por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, y 23F del Streptococcus pneumoniae.

La vacuna neumocócica conjugada 13-valente está indicada en adultos entre 18 y 49 años de edad para la prevención de la enfermedad neumocócica (incluida la neumonía invasiva y no invasiva y la enfermedad invasiva) causada por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, y 23F del Streptococcus pneumoniae, en personas con uno o más factores de riesgo para infecciones por Streptococcus pneumoniae, entre otros los siguientes: Personas inmunocompetentes: Personas con enfermedad cardiovascular crónica (incluidas insuficiencia cardíaca congestiva y cardiomiopatías), enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus. Personas con alcoholismo, enfermedad hepática crónica (incluida la cirrosis) o fístula de líquido cefalorraquídeo. Personas con asplenia funcional o anatómica (incluidas la enfermedad de células falciformes y la esplenectomía). Personas que viven en entornos o ambientes sociales especiales. Implantes cocleares, tabaquismo. Personas inmunocomprometidas: personas, incluidas aquéllas con infección por VIH, leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, enfermedades malignas en general, insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico; las que reciben quimioterapia inmunosupresora (incluidos los corticosteroides); y aquellas que recibieron un trasplante de órganos o de médula ósea.

4.2. Posología y método de administración

Únicamente para uso intramuscular.

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

Población Pediátrica:
No se ha establecido la seguridad y efectividad de Prevenar® 13 valente en niños menores de 6 semanas (ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Lactantes y niños de 6 semanas a 17 años de edad (antes de cumplir 18 años)
Se recomienda que los lactantes que reciben la primera dosis de Prevenar® 13 valente completen el programa de vacunación con Prevenar® 13 valente.

Programa de vacunación

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

Programa de vacunación de rutina para Prevenar® 13 valente en lactantes y niños pequeños				
Dosis	*Dosis 1*†	*Dosis 2*‡	*Dosis 3*‡	*Dosis 4*‡
Edad para la Dosis	*2 meses*	*4 meses*	*6 meses*	*12-15 meses*

* La dosis 1 se puede administrar a partir de las 6 semanas de edad.
† El intervalo de administración recomendado entre dosis es de 4-8 semanas.
‡La cuarta dosis se debe administrar aproximadamente a los 12-15 meses de edad y al menos 2 meses después de la tercera dosis.

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

Programa de vacunación de Prevenar® 13 valente para bebés pretérmino (<37 semanas de gestación)
En bebés pretérmino, la serie de inmunización recomendada consta de 4 dosis, cada una de 0,5 ml. La primera serie para bebés consta de 3 dosis, siendo administrada la primera dosis a los dos meses de edad, con un intervalo de al menos 1 mes entre dosis. La primera dosis debe administrarse a las 6 semanas de edad. La cuarta dosis (refuerzo) se recomienda a aproximadamente a los 12 meses de edad.

Para los niños que tienen edades mayores a las establecidas en los programas rutinarios para lactantes aplica el siguiente programa para Prevenar® 13 valente.

Programa de vacunación de Prevenar® 13 valente para niños no vacunados previamente ≥7 meses a 5 años de edad (antes de cumplir 6 años)	
Edad a la primera dosis	*Número total de dosis de 0,5 mL*
7-11 meses de edad	*3**
12-23 meses de edad	*2†*
≥24 meses a 5 años de edad	*1*

* 2 dosis aplicadas con un intervalo de al menos 4 semanas; la tercera dosis después del primer año de edad, separada de la segunda dosis por al menos 2 meses.
† 2 dosis con un intervalo de separación de al menos 2 meses.

Programa de vacunación de Prevenar® 13 valente para lactantes y niños previamente vacunados con una Vacuna Neumocócica Conjugada 7 valente (serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F de Streptococcus pneumoniae):

Prevenar® 13 valente contiene los mismos 7 serotipos contenidos en la vacuna neumocócica conjugada 7 valente (Prevenar® 7 valente) y se fabrica con base en la misma tecnología conjugada que utiliza la misma proteína transportadora CRM_{197}. Los niños que han iniciado la vacunación con la vacuna neumocócica conjugada 7 valente (Prevenar® 7 valente) pueden completar la inmunización cambiándose a Prevenar® 13 valente en algún punto del programa. En estudios clínicos se encontró que los perfiles de inmunogenicidad y seguridad fueron similares. Los niños de 15 meses a 5 años de edad que son considerados completamente inmunizados o con algún programa de vacunación incompleto con la vacuna neumocócica conjugada 7 valente pueden recibir una dosis de Prevenar® 13 valente para producir respuestas inmunes a los 6 serotipos adicionales. La dosis suplementaria (catch-up) de Prevenar® 13 valente se debe administrar con un intervalo de al menos 8 semanas después de la dosis final de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente (Prevenar® 7 valente). Para garantizar una protección adecuada contra los 13 serotipos, los niños de 15-23 meses de edad que recibieron solamente una única dosis de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente antes de los 12 meses de edad deberán recibir dos dosis de Prevenar® 13 valente con al menos un intervalo de dos meses y separadas de la primera dosis por al menos 2 meses.

Programa de vacunación de Prevenar® 13 valente para niños de 12 meses a 5 años de edad que no completaron la vacunación con Prevenar® 13 valente

Para niños de 7 meses a 5 años de edad que no recibieron ninguna dosis previa de Prevenar® 13 valente, ver el Programa de vacunación de Prevenar® 13 valente para niños no vacunados previamente ≥7 meses a 5 años de edad (antes del 6º cumpleaños).

Los niños considerados vacunados de manera incompleta con Prevenar® 13 valente son niños que han recibido 3 o menos dosis de Prevenar® 13 valente antes de los 12 meses de edad y ninguna dosis de Prevenar® 13 valente después de los doce meses de edad o niños que no completaron el programa de vacunación recomendado apropiado para la edad para niños no vacunados previamente.

Para niños de 12 meses a 5 años de edad con algún programa de Prevenar® 13 valente incompleto aplica el siguiente programa para completar el programa de inmunización de Prevenar® 13 valente:

Programa de vacunación para niños de 12 meses a 5 años de edad no vacunados de manera incompleta con Prevenar® 13 valente		
Edad actual (meses)	Antecedente previo de vacunación con Prevenar® 13 valente	Número total de dosis de 0,5 mL
12-23 meses	1 dosis <12 meses	2*
	2 o 3 dosis <12 meses	1†
24-71 meses	Cualquier programa incompleto	1†

* Al menos 2 dosis con un intervalo de 2 meses y separadas de la primera dosis por al menos 2 meses
† Separadas de la dosis previa por al menos dos meses

Las respuestas inmunitarias inducidas por este programa de Prevenar® 13 valente pueden producir concentraciones de anticuerpos más bajas en comparación con las concentraciones de anticuerpos después de 4 dosis de Prevenar® 13 valente (administradas a los 2, 4, 6 y 12-15 meses).

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

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

Los niños de 24 meses a 5 años de edad y los niños de 6 años a 17 años de edad pueden recibir una única dosis de Prevenar® 13 valente sin importar si han sido o no vacunados previamente con una o más dosis de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente. Si se les administró previamente la vacuna neumocócica conjugada 7-valente, deben transcurrir al menos 8 semanas antes de recibir Prevenar® 13 valente.

En niños de 5-10 años de edad que recibieron una única dosis de Prevenar® 13 valente no existió ninguna diferencia en las concentraciones de anticuerpos comparadas con las concentraciones de anticuerpos después de la cuarta dosis de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente o Prevenar® 13 valente. En niños de 10-17 años de edad, las respuestas de anticuerpos funcionales fueron comparables a las del grupo de 5 <10 años de edad después de que cada grupo recibió una única dosis de Prevenar® 13 valente.

Adultos de 18 años de edad y mayores
Prevenar® 13 valente debe administrarse como una única dosis a adultos de 18 años de edad y mayores incluidos los vacunados previamente con la vacuna neumocócica polisacárida.

No se ha establecido la necesidad de revacunación con una dosis posterior de Prevenar® 13 valente. Para directrices específicas, consultar las recomendaciones locales.

Población geriátrica
Prevenar® 13 valente ha demostrado que es segura e inmunógena en poblaciones geriátricas (ver FARMACODINÁMICA, EFICACIA CLÍNICA).

De 48.806 adultos en 7 estudios (6115A1-004, 6115A1-3005, 6115A1-3010, 6115A1-3000, 6115A1-3001, 6115A1-3008, 6115A1-3006) del programa de desarrollo clínico que recibieron la vacuna Prevenar® 13 Valente, 30.793 (63,1%) tenían de 65 a 74 años de edad y 14.498 (29,7%) tenían 75 o más años de edad. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la seguridad o inmunogenicidad entre las personas de 65 a 74 años de edad y las personas mayores de 75 años de edad.

Poblaciones especiales
Los individuos que pueden estar en mayor riesgo de infección neumocócica (por ejemplo, individuos con anemia de células falciformes o infección por VIH) incluidos aquellos previamente vacunados con una o más dosis de la vacuna polisacárida antineumocócica 23-valente (PPSV23), pueden recibir al menos una dosis de Prevenar 13 valente.

4.3. Contraindicaciones

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales para el uso

Como ocurre con todas las vacunas inyectables, el tratamiento médico y la supervisión médica apropiados deberán estar siempre disponibles en caso de que se presente un evento anafiláctico, lo cual es poco frecuente, luego de la administración de la vacuna (ver sección 4.8. Reacciones adversas).

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

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

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

Como ocurre con cualquier vacuna, es posible que Prevenar® 13 valente no proteja contra la enfermedad neumocócica a todos los individuos que reciben la vacuna.

No se encuentran disponibles datos de seguridad e inmunogenicidad para Prevenar® 13 valente en personas de grupos inmunocomprometidos (por ejemplo: personas con malignidad o síndrome nefrótico) y la vacunación deberá realizarse tomando en cuenta la condición de cada persona.

Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad

Datos limitados han demostrado que la vacuna neumocócica conjugada 7 valente (serie primaria de 3 dosis) induce una respuesta inmune aceptable en lactantes con anemia de células falciformes con un perfil de seguridad similar al observado en grupos que no están en alto riesgo.

La utilización de la vacuna neumocócica conjugada no reemplaza la utilización de la PPV23 en niños ≥24 meses de edad con anemia de células falciformes, asplenia, infección por VIH, enfermedades crónicas o que se encuentren inmunocomprometidos de alguna forma. No se encuentran disponibles datos sobre vacunación secuencial con Prevenar® 13 valente luego de la PPV23; los datos sobre vacunación secuencial con la vacuna neumocócica conjugada 7 valente seguida de la vacunación con PPV23 son limitados.

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

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

Cuando se administra Prevenar® 13 valente de forma concomitante con Infanrix hexa (DTaP-HBV-IPV/Hib), las tasas de reacciones febriles son similares a las observadas con la administración concomitante de vacuna conjugada neumocócica 7 valente e Infanrix hexa (ver Sección 4.8. Reacciones adversas).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las diferentes vacunas inyectables se deben aplicar siempre en sitios de vacunación diferentes.

Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad

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

Los datos de un estudio clínico post-comercialización que evaluó el impacto del uso profiláctico de los antipiréticos en la respuesta inmune al Prevenar® 13 valente sugieren que la administración concomitante de paracetamol podría reducir la respuesta inmune al Prevenar® 13 valente luego de la serie para lactantes. Las respuestas a la dosis de refuerzo administrada a los 12 meses no se vieron afectadas. Se desconoce la importancia clínica de esta observación.

Niños y adolescentes entre 6 y 17 años de edad

En niños y adolescentes no existen datos sobre la administración concomitante de Prevenar® 13 valente con la vacuna contra el papiloma humano (HPV por sus siglas en inglés), vacuna conjugada contra el meningococo (MCV4 por sus siglas en inglés) y la vacuna contra el tétano, la difteria y la tos ferina acelular (Tdap por sus siglas en inglés).

Adultos de 18 a 49 años de edad

No hay datos actualmente disponibles respecto al uso concomitante con otras vacunas.

Adultos de 50 o más de años de edad

Prevenar® 13 Valente se puede administrar concomitantemente con la vacuna trivalente inactivada contra la influenza (VTI) (ver Sección 5.1. Propiedades Farmacodinámicas).

Interferencia con pruebas de laboratorio y otras pruebas de diagnóstico
No aplicable.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
No se ha establecido la seguridad durante el embarazo.

Lactancia
No se ha establecido la seguridad durante la lactancia.

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para manejar y usar maquinarias

Prevenar® 13 valente no influye, o influye de manera insignificante, en la habilidad de manejar y usar maquinarias. Sin embargo, algunos de los efectos mencionados en la sección 4.8 "Reacciones adversas" pueden afectar temporalmente la habilidad de manejar o usar maquinarias.

4.8 Reacciones adversas

Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad

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

Información adicional en poblaciones especiales

Niños y adolescentes con anemia de células falciformes, infección por VIH tuvieron frecuencias similares de reacciones adversas como niños y adolescentes de 2-17 años de edad, excepto que el dolor de cabeza, vómito, diarrea, pirexia, fatiga, artralgia y mialgia fueron muy comunes.

Adultos de 18 años de edad y mayores

Una tendencia a la disminución de la frecuencia de las reacciones adversas se asoció con la edad, los adultos> 65 años (independientemente del estado de vacunación antineumocócica previa) reportaron menos reacciones adversas que los adultos más jóvenes, con reacciones adversas en general más frecuentes en adultos de 18 a 29 años de edad.

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

Información adicional en poblaciones especiales

Los adultos infectados por VIH tienen frecuencias similares de reacciones adversas que los adultos de 50 años de edad o más, excepto que la fiebre y el vómito fueron muy comunes y las náuseas fueron comunes.

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

Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad
Estos datos se obtuvieron de estudios clínicos en los que Prevenar® 13 valente se administró simultáneamente con otras vacunas de rutina durante la niñez.

Tabla de Reacciones Adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco común ≥1/1000 a < 1/100	Raro ≥1/10.000 a <1/1000
Trastornos del sistema inmune				Reacción de hipersensibilidad que incluye edema facial, disnea, broncoespasmo.
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito.			
Trastornos psiquiátricos	Irritabilidad.		Llanto.	
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia / aumento del sueño; sueño inquieto o disminuido.		Convulsiones (incluidas las convulsiones febriles).	Episodios de hipotonía-hiporrespuesta.
Trastornos gastrointestinales		Diarrea, vómito.		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea.	Urticaria o erupción cutánea similar a urticaria.	
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fiebre, eritema en el sitio de inyección, induración/hinchazón o dolor/sensibilidad. Eritema o induración/ hinchazón en el sitio de inyección de 2,5 cm a 7,0 cm (después de la dosis en niños pequeños y en niños mayores [edad 2 a 5 años]).	Fiebre mayor de 39 °C; eritema o induración/hinchazón de 2,5 cm a 7,0 cm. en el sitio de inyección (después de las series para lactantes); dolor/ sensibilidad en el sitio de inyección que interfiere con el movimiento.	Induración/ hinchazón o eritema de más de 7,0 cm en el sitio de inyección.	

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

Tabla de Reacciones Adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 a < 1/10
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito	
Trastornos Psiquiátricos	Irritabilidad	
Trastornos de Sistema Nervioso	Somnolencia/aumento del sueño, sueño inquieto/ disminución del sueño	Cefalea
Trastornos gastrointestinal		Diarrea; vómito
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea; urticaria o erupción cutánea similar a urticaria
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Eritema en el sitio de vacunación, induración/inflamación o dolor/sensibilidad; sensibilidad en el sitio de vacunación (incluido deterioro del movimiento)	Fiebre

Otras reacciones adversas observadas en otros grupos etarios pueden también aplicar a este grupo etario, sin embargo, debido al tamaño pequeño de la muestra del estudio (6096A1-3011) no fueron observados.

Adultos de 18 años y mayores

Tabla de Reacciones Adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 a < 1/10	Poco común ≥ 1/1 000 a < 1/100
Trastornos del sistema inmune			Reacción de hipersensibilidad incluidos edema facial, disnea, broncoespasmo. edema facial, disnea, broncoespasmo.
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito		
Trastornos del Sistema Nervioso	Cefalea		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea; vómito (en adultos de 18-49 años)	Vómito (en adultos de 50 años y mayores)	Nausea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Aparición o agravamiento de dolor articular generalizado; aparición o agravamiento de dolor muscular generalizado.		
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Escalofríos; fatiga; eritema en el sitio de vacunación, induración/inflamación en el sitio de vacunación; Dolor/sensibilidad en el sitio de vacunación; limitación en el movimiento de los brazos.	Fiebre	Linfadenopatía localizada en la región del sitio de vacunación

En general, no se observaron diferencias significativas en las frecuencias de las reacciones adversas si Prevenar® 13 valente se administraba a adultos vacunados previamente con PPV23 o en adultos no vacunados con PPV23. Las categorías de frecuencia para todas las reacciones adversas de los adultos de 50 a 64 años de edad y adultos mayores de 65 años de edad fueron similares.

Reacciones adversas solicitadas en estudios de Prevenar® 13 valente y VII en adultos.

Las frecuencias de las reacciones locales en los adultos de 50-59 años de edad y en adultos mayores de 65 años de edad fueron similares después de la administración de Prevenar® 13 valente con VII comparadas con las frecuencias presentadas con la administración de Prevenar® 13 valente sola.

Se observaron frecuencias mayores en algunas reacciones sistémicas solicitadas cuando Prevenar® 13 valente se administraba concomitantemente con VII comparadas con VII sola (cefalea, escalofríos, erupción cutánea, disminución del apetito, dolor muscular y en las articulaciones) o cuando Prevenar® 13 valente se administraba sola (cefalea, fatiga, escalofríos, disminución del apetito y dolor en las articulaciones).

4.8.2. Reacciones adversas producidas por Prevenar® 13 Valente a partir de la experiencia post-comercialización.

Aunque las siguientes reacciones adversas no fueron observadas en los estudios clínicos, se consideran reacciones adversas para Prevenar® 13 valente por estar reportadas durante la experiencia post-comercialización.

Debido a que estas reacciones se derivan de notificaciones espontáneas, las frecuencias no se pudieron determinar y por lo tanto se consideran como no conocidas.

Tabla de Reacciones Adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia desconocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)*
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	Linfadenopatía localizada en la región del sitio de la vacunación
Trastornos del sistema Inmune	Reacción anafiláctica/anafilactoide que incluye shock
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema; eritema multiforme
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Dermatitis en el sitio de vacunación; urticaria en el sitio de vacunación; prurito en el sitio de vacunación

*Reacciones Adversas identificadas en la post-comercialización

4.9. Sobredosis

La sobredosis con Prevenar® 13 valente es improbable debido a su presentación en jeringa prellenada y en vial de dosis única. Sin embargo, se han presentado en lactantes y niños reportes de sobredosis con Prevenar® 13 valente definida como administración de dosis posteriores a intervalos de tiempo menores a los recomendados desde la dosis previa. En general, las reacciones adversas reportadas por sobredosis son coherentes con los que se han reportado con dosis suministradas de acuerdo con los programas pediátricos recomendados para Prevenar® 13 valente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de Acción

Prevenar® 13 valente contiene los 7 polisacáridos capsulares neumocócicos que se encuentran en la vacuna neumocócica conjugada 7 valente (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) más 6 polisacáridos capsulares neumocócicos adicionales (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A) todos conjugados con la proteína transportadora CRM_{197}. Las células B producen anticuerpos como respuesta a la estimulación antigénica a través de mecanismos dependientes de las células T y mecanismos independientes de las células T. La respuesta inmune a la mayoría de los antígenos es una respuesta dependiente de células T e involucra la colaboración de células T CD4+ y células B, que reconocen al antígeno en su forma unida. Las células T CD4+ (células T cooperadoras) proporcionan señales a las células B directamente a través de interacciones con las proteínas de la superficie celular, e indirectamente a través de la liberación de citoquinas. Estas señales provocan proliferación y diferenciación de las células B y producción de anticuerpos de alta afinidad. La señalización de las células T CD4+ es un requisito para la generación de células B de larga vida denominadas células plasmáticas, que continuamente producen anticuerpos de varios isotipos (con un componente IgG) y células B de memoria que rápidamente movilizan y secretan anticuerpos ante la re-exposición al mismo antígeno.

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

Datos de estudios clínicos sobre eficacia

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

Antes de la introducción de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente, la incidencia de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en los niños menores de 2 años de edad era aproximadamente 180-200 casos/100.000/año, con una tasa total estimada de casos fatales de 1,4%. La incidencia de la meningitis neumocócica en este grupo etario se estimó en aproximadamente 7-10 casos/100.000/año, con una tasa de mortalidad asociada de hasta 8%-25%. De los sobrevivientes, una proporción significativa presentó secuelas serias que incluían el retardo en el desarrollo, trastornos convulsivos y sordera. Finalmente, aunque la neumonía en general no se considera de por sí una enfermedad invasiva, puede estar acompañada por bacteriemia o puede complicarse por la invasión local con empiema en un espacio normalmente estéril; estas dos manifestaciones invasivas de la neumonía son más severas y conllevan considerablemente, incluso en los niños, a mayores tasas de morbilidad y mortalidad que la neumonía no invasiva. Antes de la autorización de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente, la incidencia estimada de la neumonía entre los niños menores de 2 años de edad era 24/100.000. Los niños en las guarderías tienen mayor riesgo de ENI, al igual que las personas con asma, diabetes mellitus, inmunocomprometidas con neutropenia, asplenia, anemia de células falciformes, trastornos del complemento y la inmunidad humoral, infecciones con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o con enfermedades crónicas subyacentes.

La vacuna neumocócica conjugada 7 valente fue autorizada en los Estados Unidos para lactantes y niños en el año 2000, luego del estudio clínico aleatorizado, doble ciego en una población multiétnica en el Northern California Kaiser Permanente (NCKP) entre octubre de 1995 y agosto 20 de 1998, en el que 37.816 lactantes fueron asignados aleatoriamente para recibir a los 2, 4, 6, y 12-15 meses de edad la vacuna neumocócica conjugada 7 valente o una vacuna de control (la vacuna meningocócica conjugada del grupo C [MnCC] bajo investigación). En este estudio, la eficacia de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente contra la enfermedad invasiva producida por *S. pneumoniae* en los casos que ocurrieron durante este periodo fue de 100% tanto en el análisis por protocolo como en el análisis por intención de tratar (IC 95%, 75,4%-100% y 81,7%-100%, respectivamente). Los datos acumulados a través de un periodo de seguimiento extendido hasta abril 20 de 1999, produjeron estimados de eficacia similares de 97,3% en el análisis por protocolo y del 94,4% en el análisis por intención de tratar. Desde la introducción de la vacuna hasta el 2005, se ha observado una reducción del 98% en la ENI causada por los serotipos de la vacuna en los niños menores de 5 años de edad, lo que demuestra la alta efectividad de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente utilizada rutinariamente. Aunque el efecto de la utilización rutinaria de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente en lactantes y niños jóvenes ha sido dramático, con una eliminación casi total de la enfermedad causada por los serotipos contenidos en la vacuna, se ha observado un aumento proporcional en la ENI causada por los otros serotipos (como un aumento en el porcentaje de la enfermedad residual). Específicamente, aunque el serotipo 19A era el noveno serotipo aislado más común que causaba la ENI en los Estados Unidos antes de la introducción de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente, de acuerdo con los datos del CDC y con los organismos de vigilancia independientes, en 2005, el serotipo 19A se había convertido en el serotipo neumocócico predominante que producía la ENI en los niños de Estados Unidos, y equivalía, en niños menores de 5 años de edad, a aproximadamente 30%-45% de la ENI residual de 2005. Un agravante del problema emergente de la predominancia del serotipo 19A es su posibilidad creciente de ser no susceptible a los agentes antimicrobianos de primera línea utilizados comúnmente. Además, aproximadamente el 66% de los casos de ENI serotipificada que ocurrieron en niños menores de 5 años de edad en 2006-2007 en el Programa Central de Vigilancia Bacteriana Activa de los Centros para Control y Prevención de Enfermedades (CDC) se debieron a los serotipos 1, 19A, 7F, 3, 6A, y 5 incluidos en Prevenar® 13. En varias encuestas recientes realizadas en los Estados Unidos por otros investigadores, más del 45% y hasta el 60% de los casos de ENI residual en sujetos pediátricos fueron causados por estos 6 serotipos adicionales.

Las observaciones epidemiológicas en los Estados Unidos desde la introducción de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente han mostrado que no solamente la enfermedad invasiva se ha reducido significativamente entre los niños vacunados, especialmente la causada por los serotipos incluidos en la vacuna, sino que también se ha reducido en las personas mayores de 5 años de edad (la población para quienes la vacuna conjugada no se recomienda de forma rutinaria) y entre los lactantes demasiado jóvenes para elegirlos para inmunización. Generalmente se cree que la reducción de la enfermedad en las personas no vacunadas es resultado de la inmunidad de rebaño o del efecto indirecto, un fenómeno que ocurre debido a la interrupción de la transmisión de la enfermedad a otras poblaciones susceptibles, lo que resulta en una reducción observable en el total de la enfermedad. En este caso, la inmunidad de grupo se observa en las poblaciones no vacunadas debido a la habilidad de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente para evitar la transmisión del nemococo desde niños vacunados a sus contactos no vacunados. Se espera que existan respuestas poblacionales similares relacionadas con Prevenar® 13 valente cuando se utilice de forma rutinaria.

Se desconoce la contribución exacta de *S. pneumoniae* en la neumonía infantil, debido a que a menudo no es posible identificar los organismos causantes. En estudios con niños <5 años de edad con neumonía adquirida en comunidad (NAC), en los que el diagnóstico se intentó utilizando métodos serológicos, pruebas de antígenos o datos obtenidos de cultivos, 30% de los casos se clasificaron como neumonía bacteriana y 70% de estos (21% del total de la NAC) se determinaron como debidos a *S. pneumoniae*, lo que la convierte en la causa bacteriana más común de la neumonía adquirida en comunidad en este grupo etario. Las observaciones desde la introducción de la vacuna neumocócica conjugada 7 val

En los pacientes que recibieron Prevenar® 13 valente, los anticuerpos IgG de unión a antipolisacáridos para cada uno de los 13 serotipos demostraron correlación con la actividad opsonofagocítica antibacteriana funcional (anticuerpos activos biológicamente). Los estudios clínicos demostraron también que la respuesta de Prevenar® 13 valente no fue inferior a la de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente para los 13 serotipos utilizando un conjunto de criterios de no inferioridad inmunológica establecidos. Las respuestas inmunes provocadas por Prevenar® 13 valente para los 6 serotipos adicionales fueron cuantitativamente mayores, para los anticuerpos de unión a polisacáridos y opsonofagocíticos que las respuestas producidas por la vacuna conjugada neumocócica 7 valente.

Respuestas inmunes después de una serie primaria de 2 dosis

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

Respuestas a los refuerzos luego de programas primarios de 2 dosis y 3 dosis

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

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

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

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

Tabla 3: Concentraciones medias geométricas de anticuerpos neumocócicos IgG polisacáridos anticapsulares (µg/ml) 1 mes después de la vacunación

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

Lactantes pretérmino (B1851037 [6096A1-4001])

Se evaluó la seguridad e inmunogenicidad de Prevenar® 13 valente administrada a los 2, 3, 4 y 12 meses en 100 lactantes prematuros (edad gestacional estimada [EGA, por sus siglas en inglés] media, 31 semanas; rango, 26 a 36 semanas) y se comparó con 100 lactantes nacidos a término (EGA media, 39 semanas; rango, 37 a 42 semanas). Más del 85% de los sujetos en el grupo pre término en la población evaluable para inmunogenicidad alcanzó una concentración de anticuerpos unidos IgG neumocócico polisacárido ≥0,35 µg/ml un mes después de la serie para todos los serotipos, excepto para los serotipos 5 (71,7%), 6A (82,7%), y 6B (72,7%) en el grupo pre término. Para estos 3 serotipos, la proporción de respuesta entre los lactantes pre término fue significativamente más baja que entre los lactantes a término. Un (1) mes después de la dosis de lactantes, se observó evidencia de activación mientras que la proporción de sujetos en cada grupo en la población de lactantes con inmunogenicidad evaluable que alcanzaba este mismo umbral de concentración de anticuerpos era del >97%, excepto para el serotipo 3 (70,6% en infantes pre término y 79,3% en infantes a término). En general, el IgG GMC específico del serotipo fue más bajo para infantes pre término que para infantes a término

Lactantes mayores y niños no vacunados previamente

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

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

Tabla 4: Concentraciones medias geométricas de anticuerpos neumocócicos IgG polisacáridos anticapsulares (µg/ml) 1 mes después de la vacunación (Estudio 6096A1-3002)

Serotipo	7-11 meses de edad (N = 83-84)	12-23 meses de edad (N = 104 – 110)	≥24 meses a 5 años de edad (N = 135 – 152)
1	2,88	2,74	1,78
3	1,94	1,86	1,42
4	3,63	4,28	3,37
5	2,85	2,16	2,33
6A	3,72	2,62	2,96
6B	4,77	3,38	3,41
7F	5,30	5,99	4,92
9V	2,56	3,08	2,67
14	8,04	6,45	2,24
18C	2,77	3,71	2,56
19A	4,77	4,94	6,03
19F	2,88	3,07	2,53
23F	2,16	1,98	1,55

Administración simultánea con otras vacunas en lactantes y niños

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

Tabla 5: Sujetos que alcanzaron un nivel de anticuerpos preestablecido para los antígenos de las vacunas administradas simultáneamente (en Estudio 6096A1-004, Estudio 6096A1-3005 y Estudio 6096A1-3008)

Nombre de la vacuna/antígeno de la vacuna (Nivel de anticuerpos preestablecido)	% de pacientes que respondieron a Prevenar® 13 valente (n[a]/N[b])	% de pacientes que respondieron a la vacuna neumocócica conjugada 7 valente (n[a]/N[b])
Respuestas para Pediarix (DTaP-IPV-HepB) después de la serie de 3 dosis para lactantes		
Dip (>0,1 UI/ml)	95,7 (223/233)	96,1 (221/230)
Tet (>0,1 UI/ml)	98,4 (181/184)	98,5 (193/196)
PT ≥16,5 UE/ml	94,1 (225/239)	95,0 (228/240)
FHA ≥40,5 UE/ml	96,7 (231/239)	95,0 (228/240)
PRN >26 UE/ml	93,7 (224/239)	95,8 (230/240)
Polio Tipo I (título >1:8)	100,0 (183/183)	100,0 (187/187)
Polio Tipo II (título >1:8)	98,9 (181/183)	99,5 (186/187)
Polio Tipo III (título >1:8)	100,0 (182/182)	99,5 (186/187)
HBV >10,0 mUI/ml	100,0 (153/153)	100,0 (173/173)
Respuestas para ActHIB (PRP) después de la serie para lactantes		
Hib (PRP) (>0,15 µg/ml)	97,9 (232/237)	97,8 (225/230)
Hib (PRP) (>1,0 µg/ml)	77,6 (184/237)	78,3 (180/230)
Respuestas para Pentacel (DTaP-IPV-Hib) después de la serie para lactantes		
Hib (PRP) (>0,15 µg/ml)	97,8 (266/272)	99,6 (265/266)
Hib (PRP) (>1,0 µg/ml)	81,6 (222/272)	84,6 (225/266)
PT ≥12,0 UE/ml	98,6 (278/282)	96,0 (266/277)

Tabla 5: Sujetos que alcanzaron un nivel de anticuerpos preestablecido para los antígenos de las vacunas administradas simultáneamente (en Estudio 6096A1-004, Estudio 6096A1-3005 y Estudio 6096A1-3008)

Nombre de la vacuna/antígeno de la vacuna (Nivel de anticuerpos preestablecido)	% de pacientes que respondieron a Prevenar® 13 valente (n[a]/N[b])	% de pacientes que respondieron a la vacuna neumocócica conjugada 7 valente (n[a]/N[b])
FHA ≥20,0 UE/ml	99,3 (281/283)	95,7 (266/278)
PRN ≥7,0 UE/ml	96,8 (274/283)	96,0 (266/277)
FIM >4,0 UE/ml	93,6 (264/282)	95,3 (262/275)
Respuestas para PedvaxHIB (PRP-OMP) a los 12-15 meses después de la serie para lactantes con ActHIB		
Hib (PRP) (>0,15 µg/ml)	100,0 (230/230)	100,0 (214/214)
Hib (PRP) (>1,0 µg/ml)	90,4 (208/230)	92,1 (197/214)
Respuestas para ProQuad (MMR-Varicela) a los 12-15 meses		
Sarampión (>1,10 I.V.)	96,4 (213/221)	97,1 (204/210)
Paperas (>1,10 I.V.)	76,5 (169/221)	72,9 (153/210)
Rubeola (>15 UI/ml)	91,9 (192/209)	90,7 (185/204)
Varicela (>1,09 I.V.)	26,7 (59/221)	21,9 (46/210)

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

Niños y adolescentes de 5-17 años de edad

En el Estudio 6096A1-3011 en los EE.UU., en niños de 5 a 10 años de edad previamente vacunados con al menos 1 dosis de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente y en niños y adolescentes de 10-17 años de edad que no habían sido vacunados previamente con una vacuna neumocócica, una dosis de Prevenar® 13 valente produjo respuestas inmunes a los 13 serotipos.

En niños de 5 a 10 años de edad, las concentraciones séricas de IgG para los 7 serotipos comunes un mes después de la administración de una única dosis de Prevenar® 13 valente (Estudio 6096A1-3011), no fue inferior (es decir, el límite inferior de IC 95% para la tasa media geométrica [GMR, por sus siglas en inglés] >0,5) a la producida por la cuarta dosis de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente a los 12-15 meses de edad (Estudio 6096A1-3005). Además, las concentraciones de IgG producidas por una única dosis de Prevenar® 13 valente para los 6 serotipos adicionales en niños de 5 a 10 años de edad no fueron inferiores a las producidas por la cuarta dosis de Prevenar® 13 valente a los 12-15 meses de edad (Estudio 6096A1-3005) como se muestra en las Tablas 6 y 7.

Tabla 6: Comparación de las GMC (µg/ml) para IgG neumocócico para los 7 serotipos comunes, después de una única dosis de Prevenar® 13 valente (estudio 6096A1-3011) con respecto a la vacuna neumocócica conjugada 7 valente después de la cuarta dosis (estudio 6096A1-3005)[a]

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

[a] Población evaluable para inmunogenicidad
[b] n = Número de participantes con una concentración determinada de anticuerpos para el serotipo especificado.
[c] Las concentraciones medias geométricas (GMC por sus siglas en inglés) fueron calculadas utilizando todos los participantes con datos disponibles para la muestra de sangre especificada. GMC después de la cuarta dosis de la vacuna neumocócica 7 valente (Estudio 6096A1-3005).
[d] Los Intervalos de confianza (IC) son transformaciones inversas de un intervalo de confianza basado en la distribución t de Student del logaritmo de la media de las concentraciones.
[e] Cociente de GMC: Prevenar® 13 Valente (Estudio 6096A1-3011) con respecto a la vacuna neumocócica conjugada 7 valente (Estudio 6096A1-3005).
[f] Los IC para los cocientes son transformaciones inversas de un intervalo de confianza basado en la distribución t de Student de la diferencia media de los logaritmos de las mediciones (Prevenar® 13 Valente [Estudio 6096A1-3011] – vacuna neumocócica conjugada 7 valente [Estudio 6096A1-3005]).
Nota – Los números NCT en ClinicalTrials.gov son los siguientes: NCT00761631 (Estudio 6096A1-3011), NCT00444457 (Estudio 6096A1-3005).

Tabla 7: Comparación de los GMC (µg/mL) de IgG neumocócica para los 6 serotipos adicionales después de una única dosis de Prevenar® 13 valente (Estudio 6096A1-3011) con respecto a Prevenar® 13 valente en el estudio 6096A1-3005 después de la cuarta dosis (en el estudio 6096A1-3005)[a]

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

[a] Población evaluable para inmunogenicidad
[b] n = Número de participantes con una concentración determinada de anticuerpos para el serotipo especificado.
[c] Las concentraciones medias geométricas (GMC por sus siglas en inglés) fueron calculadas utilizando todos los participantes con datos disponibles para la muestra de sangre especificada. GMC después de la cuarta dosis de la vacuna neumocócica 13 valente (Estudio 6096A1-3005).
[d] Los Intervalos de Confianza (IC) son transformaciones inversas de un intervalo de confianza basado en la distribución t de Student del logaritmo de la media de las concentraciones.
[e] Cociente de GMC: Prevenar® 13 Valente (Estudio 6096A1-3011) con respecto a la vacuna neumocócica conjugada 13 valente (Estudio 6096A1-3005).
[f] Los IC para los cocientes son transformaciones inversas de un intervalo de confianza basado en la distribución t de Student de la diferencia media de los logaritmos de las mediciones (Prevenar® 13 valente [Estudio 6096A1-3011] – vacuna neumocócica conjugada 13 valente [Estudio 6096A1-3005]).
Nota – Los números NCT en ClinicalTrials.gov son los siguientes: NCT00761631 (Estudio 6096A1-3011), NCT00444457 (Estudio 6096A1-3005).

Como se muestra en la Tabla 8, en niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad las GMT medidas mediante OPA un mes después de la vacunación no fueron inferiores (es decir, el límite inferior del IC 95% para la GMR >0,5) con respecto a las GMT medidas mediante OPA en el grupo de 5 a10 años de edad para 12 de los 13 serotipos (excepto para el serotipo 3).

Tabla 8: Comparación de las GMT neumocócicas medidas mediante OPA después de la vacunación, Prevenar® 13 valente (10-17 años) con respecto a Prevenar® 13 valente (5 a 10 años) (Estudio 6096A1-3011)[a]

	Grupo de Vacuna							
	Prevenar® 13 valente (10-17 años)			Prevenar® 13 valente (5 a <10 años)				
Serotipos	n[b]	GMT[c]	(IC 95%[d])	n[b]	GMT[c]	(IC 95%[d])	Cociente[e]	(IC 95%[f])
Comunes								
4	188	6912	(6101,2, 7831,4)	181	4629	(4017,2, 5334,3)	1,5	(1,24, 1,80)
6B	183	14224	(12316,4, 16427,3)	178	14996	(13164,1, 17083,1)	0,9	(0,78, 1,15)
9V	186	4485	(4001,1, 5027,5)	180	4733	(4203,3, 5328,4)	0,9	(0,80, 1,12)
14	187	6894	(6028,3, 7884,0)	176	4759	(4120,4, 5497,0)	1,4	(1,19, 1,76)
18C	182	6263	(5436,4, 7215,1)	175	8815	(7738,2, 10041,0)	0,7	(0,59, 0,86)
19F	184	2280	(1949,4, 2667,6)	178	1559	(1293,3, 1878,9)	1,5	(1,15, 1,86)
23F	187	3808	(3354,7, 4322,6)	176	3245	(2818,8, 3735,5)	1,2	(0,97, 1,42)
Adicionales								
1	189	319	(271,2, 376,0)	179	187	(160,4, 218,6)	1,7	(1,36, 2,13)
3	181	114	(100,4, 129,4)	178	202	(180,9, 226,3)	0,6	(0,48, 0,67)
5	183	336	(270,3, 417,6)	178	491	(426,3, 565,3)	0,7	(0,53, 0,89)
6A	182	9928	(8457,0, 11654,8)	178	7514	(6350,8, 8890,7)	1,3	(1,05, 1,67)
7F	185	6584	(5829,4, 7435,5)	178	10334	(9099,0, 11736,8)	0,6	(0,53, 0,76)
19A	187	1276	(1131,7, 1439,0)	180	1180	(1047,5, 1329,4)	1,1	(0,91, 1,28)

[a] Población evaluable para inmunogenicidad
[b] n = Número de participantes con una titulación determinada de anticuerpos para el serotipo especificado.
[c] Las titulaciones medias geométricas (GMT por sus siglas en inglés) fueron calculadas utilizando todos los participantes con datos disponibles para la muestra de sangre especificada.
[d] Los Intervalos de confianza (IC) son transformaciones inversas de un intervalo de confianza basado en la distribución t de Student del logaritmo de la media de las concentraciones.
[e] Cociente de GMT: Prevenar® 13 Valente (10-17 años) con respecto a Prevenar® 13 valente (5 a <10 años).
[f] Los IC para los cocientes son transformaciones inversas de un intervalo de confianza basado en la distribución t de Student de la diferencia media de los logaritmos de las mediciones [(Prevenar® 13 valente (10-17 años) - Prevenar® 13 valente (5 a 10 años)]

Efectividad de Prevenar® 13 valente

Enfermedad neumocócica invasiva

En Inglaterra y Gales, cuatro años después de la introducción de Prevenar en esquema de una serie primaria de dos dosis más una dosis de refuerzo en el segundo año de vida y con una cobertura poblacional de la vacuna del 94%, se reportó una reducción del 98% (IC del 95%: 95; 99) de la enfermedad causada por los 7 serotipos de la vacuna. Posteriormente, cuatro años después del cambio a Prevenar® 13 valente, la reducción adicional de la incidencia de ENI debido a los 7 serotipos en Prevenar osciló entre el 76% en niños menores de 2 años de edad y el 91% en niños de 5 a 14 años de edad. Las reducciones específicas por serotipo para cada uno de los 5 serotipos adicionales en Prevenar® 13 valente (no se observaron casos de ENI por serotipo 5) por grupo etario se presentan en la Tabla 9 y oscilaron entre el 68% (serotipo 3) y el 100% (serotipo 6A) para niños menores de 5 años de edad. También se observaron reducciones importantes en la incidencia en grupos de mayores de edad que no hayan sido vacunados con Prevenar® 13 (efecto indirecto).

Tabla 9: Número de casos y reducciones en la incidencia de NEI específicos por serotipo en 2013/14 en comparación con 2008/09-2009/10 (2008/10) por edad en Inglaterra y Gales

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

§ Corregido para la proporción de muestras serotipificadas, edades faltantes, denominador comparado con 2009/2010 y para la tendencia de la enfermedad neumocócica invasiva total hasta 2009/2010 (después de la cual no se aplicaron correcciones de la tendencia).
* IC del 95% aumentado a partir de un intervalo de Poisson basado en la sobredispersión de 2,1 observada a partir de un modelo de todos los datos de ENI previos a Prevenar de 2000-2006.
** p<0,005 para cubrir a 6A donde p= 0,002

Otitis media (OM)

En Israel con un esquema de dos dosis en la serie primaria más una dosis de refuerzo en el segundo año de vida, el impacto de Prevenar® 13 valente en la OM se documentó en un sistema de vigilancia activa con cultivo del líquido del oído medio extraído por timpanocentesis de niños menores a 2 años con OM. Después de la introducción de Prevenar y, posteriormente, de Prevenar® 13 valente hubo una disminución del 96% en la incidencia de OM para los serotipos de Prevenar más el serotipo 6A y una disminución del 85% en la incidencia para los serotipos adicionales 1, 3, 5, 7F y 19A en Prevenar® 13 valente.

Neumonía

En un estudio observacional multicéntrico realizado en Francia que comparaba el periodo anterior y el posterior al cambio de Prevenar a Prevenar® 13 valente, hubo una reducción del 16% en todos los casos de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en las salas de urgencias en niños de 1 mes a 15 años de edad. Las reducciones fueron del 53% (p<0,001) para los casos de NAC con derrame pleural y del 63% (p<0,001) para los casos de NAC neumocócica confirmados microbiológicamente. En el segundo año después de la introducción de Prevenar 13, el número total de casos de NAC debido a los 6 serotipos adicionales en la vacuna Prevenar® 13 valente se redujo en un 74% (27 a 7 aislamientos).

En un sistema de vigilancia en curso (2004 a 2013) para documentar el impacto de Prevenar y, posteriormente, Prevenar® 13 valente en niños de menos de 5 años con NAC del Sur de Israel, administrando una serie primaria de 2 dosis con una dosis de refuerzo en el segundo año de vida, se observó una reducción del 68% (IC del 95%; 73; 61) en visitas ambulatorias y una reducción del 32% (IC del 95%: 39; 22) en hospitalizaciones por NAC alveolar después de la introducción de Prevenar® 13 valente cuando se la comparaba con el periodo anterior a la introducción de Prevenar.

Efecto de Prevenar® 13 valente sobre la portación nasofaríngea

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

Se estudió el efecto de la vacunación neumocócica conjugada sobre la PN en un estudio de asignación aleatoria, doble ciego (6096A1-3006), en el cual los lactantes recibieron Prevenar® 13 valente o la vacuna conjugada neumocócica 7 valente a los 2, 4, 6 y 12 meses de edad en Israel. Prevenar® 13 valente redujo significativamente la adquisición de PN recientemente identificada de los 6 serotipos adicionales (y del serotipo 6C) combinados y de los serotipos individuales 1, 6A, 6C, 7F, 19A en comparación con Prevenar (7 valente). No se observó una reducción en el serotipo 3, y para el serotipo 5 la colonización fue muy poco frecuente para evaluar su impacto. Para 6 de los restantes 7 serotipos comunes, se observaron tasas similares de adquisición de PN en ambos grupos de vacunas; se observó una reducción significativa para el serotipo 19F.

Estudio de eficacia en adultos de 65 años y mayores

Se evaluó la eficacia contra la NAC neumocócica y la ENI por serotipos vacunales (TV) en un estudio controlado con placebo, a gran escala, aleatorizado, doble ciego (Ensayo de Inmunización contra la Neumonía Adquirida en la Comunidad-CAPiTA) en los Países Bajos. 84.496 sujetos, de 65 años o mayores, recibieron una única vacuna ya sea de Prevenar® 13 Valente o placebo en una aleatorización 1:1.

La eficacia de Prevenar® 13 Valente en la prevención del primer episodio de NAC neumocócica del TV, el criterio de valoración primario del estudio, fue de 45,56% (IC del 95,2%, 21,82-62,49; p= 0,0006).

La eficacia también se demostró para los dos criterios de valoración secundarios. Para los primeros episodios de NAC neumocócica del TV no bacteriémica/no invasiva (NB/NI), la eficacia fue de 45,00% (IC del 95,2%, 14,21-65,31; p= 0,0067) y para los primeros episodios de ENI del TV, la eficacia fue de 75,00% (IC del 95,2%, 41,06-90,87; p= 0,0005).

La eficacia de protección de Prevenar® 13 Valente contra el primer episodio de NAC neumocócica del TV, NAC neumocócica del TV NB/NI y de ENI del TV se hizo evidente al poco tiempo luego de la vacunación y se mantuvo durante la duración del estudio.

Estudios clínicos de inmunogenicidad de Prevenar® 13 valente en adultos

Para los adultos, no se ha definido una concentración de anticuerpos IgG de unión antipolisacáridos para predecir la protección contra la ENI o la neumonía no bacteriémica. Sin embargo, los datos no clínicos y clínicos respaldan los anticuerpos funcionales, medidos mediante EO, como contribuyentes a la protección contra la enfermedad neumocócica. El EO proporciona una medición *in vitro* de la capacidad de los anticuerpos séricos para eliminar el neumococo mediante la estimulación de la fagocitosis mediada por el complemento y se cree que refleja los mecanismos *in vivo* relevantes de protección contra la enfermedad neumocócica. Las titulaciones del EO se expresan como el recíproco de la más alta dilución sérica que reduce la supervivencia del neumococo en al menos el 50%. Los estudios pivotales para Prevenar® 13 valente se diseñaron para demostrar que las respuestas funcionales de los anticuerpos determinadas mediante el EO a los serotipos de Prevenar® 13 valente no son inferiores y para algunos serotipos son superiores a las de los serotipos comunes en la PPV23 actualmente autorizada.

Se calcularon las titulaciones medias geométricas (GMT) con el EO específicas por serotipo medidas un mes después de cada vacunación. La no inferioridad entre las vacunas se definió como un límite inferior del intervalo de confianza (IC) del 95% bilateral del cociente de las GMT (GMR) mayor de 0,5 (criterio del doble); las respuestas estadísticamente significativas fueron definidas como un límite inferior del IC del 95% bilateral para el GMR >1.

Se evaluó la respuesta al serotipo 6A adicional, que es único para Prevenar® 13 valente pero no está presente en la PPV23 mediante la demostración de un aumento de 4 veces en la titulación EO específica por encima de las concentraciones existentes antes de la vacunación. La superioridad de la respuesta para Prevenar® 13 valente se definió como el límite inferior del IC del 95% bilateral para la diferencia en los porcentajes de adultos que alcanzaron un aumento de 4 veces en la titulación EO mayor de cero. Para la comparación de las GMT mediante EO, se definió una respuesta estadísticamente mayor para el serotipo 6A como el límite inferior del IC del 95% bilateral para los GMR >2.

Se realizaron cinco (5) estudios clínicos de fase 3 (6115A1-004, 6115A1-3005, 6115A1-3010, 6115A1-3001, 6115A1-3008) en varios países europeos y en los Estados Unidos para evaluar la inmunogenicidad de Prevenar® 13 valente en diferentes grupos etarios y en personas que no habían sido vacunadas previamente con PPV23 (no vacunados con PPV23) o que habían recibido 1 o más dosis de PPV23 (vacunados previamente con PPV23).

Cada estudio incluyó adultos sanos y adultos inmunocompetentes con condiciones subyacentes estables que incluían enfermedad cardiovascular crónica, enfermedad pulmonar crónica, trastornos renales, diabetes mellitus, enfermedad hepática crónica, incluidas enfermedad hepática alcohólica y alcoholismo debido a que se sabe que son condiciones comunes en adultos que aumentan el riesgo de NAC grave y de ENI.

Se realizaron 2 estudios pivotales de no inferioridad en los cuales la respuesta inducida por Prevenar® 13 valente se comparó con la respuesta inmune producida por PPV23, 1 con adultos no vacunados con PPV23 de 50-64 años edad (6115A1-004) y otro con adultos vacunados previamente con PPV23 mayores 70 años de edad (6115A1-3005). Un (1) estudio (6115A1-3000) con adultos prevacunados con PPV23 recolectó únicamente datos de seguridad. Dos (2) estudios (6115A1-3001 y 6115A1-3008) evaluaron la administración concomitante de Prevenar® 13 valente con la VII estacional.

Estudios clínicos realizados en adultos no vacunados previamente con PPV23

En un estudio clínico doble ciego modificado controlado con activo (6115A1-004) de Prevenar® 13 valente realizado en los Estados Unidos, adultos no vacunados con PPV23 de 60-64 años de edad fueron asignados aleatoriamente (1:1) para recibir Prevenar® 13 valente o PPV23. Además, se incluyeron adultos de 18 a 49 años (con subgrupos de edad de 18 a 29 años, de 30 a 39 años, de 40 a 49 años) y de 50 a 59 años de edad que recibieron 1 dosis de Prevenar® 13 valente (abierto).

La respuestas de los anticuerpos en el EO producidas