



Documento Local de Producto

Título del Documento de Producto: Vacuna Neumocócica
Conjugada, 13 Valente
(Proteína diftérica CRM₁₉₇).
Fecha de CDS que reemplaza: 08 de Septiembre de 2016
Fecha Efectiva: 13 de julio de 2017
Versión CDS: 23.0 + 24.0

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Prevenar[®] Vacuna Conjugada Neumocócica, 13 valente (Proteína diftérica CRM₁₉₇)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:

1 dosis (0,5 mL) contiene:

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

* Conjugado con la proteína portadora CRM₁₉₇ 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: 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.

<i>Programa de vacunación de rutina para Prevenar® 13 valente en lactantes y niños pequeños</i>				
<i>Dosis</i>	<i>Dosis 1[†]</i>	<i>Dosis 2[†]</i>	<i>Dosis 3[†]</i>	<i>Dosis 4[†]</i>
<i>Edad para la Dosis</i>	<i>2 meses</i>	<i>4 meses</i>	<i>6 meses</i>	<i>12-15 meses</i>

* 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 pre-término (<37 semanas de gestación)

En bebés pre-termino, la serie de inmunización recomendada consta de 4 dosis, cada una de 0,5 ml. La serie primaria 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 puede ser administrada a partir de las 6 semanas de edad. La cuarta dosis (refuerzo) se recomienda 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)	
<i>Edad a la primera dosis</i>	<i>Número total de dosis de 0,5 mL</i>
<i>7-11 meses de edad</i>	<i>3*</i>
<i>12-23 meses de edad</i>	<i>2†</i>
<i>≥24 meses a 5 años de edad</i>	<i>1</i>
* 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 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 6^{to} 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.

Pacientes con respuesta inmune deteriorada

Individuos con respuesta inmune deteriorada, ya sea debido al uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, Infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), u otras causas, pueden tener una respuesta reducida de los anticuerpos a la inmunización activa.

Se dispone de información de seguridad e inmunogenicidad para un número limitado de individuos con enfermedad de células falciformes, infección por VIH, o con un trasplante de células madre hematopoyéticas (ver sección 5.1).

No se dispone de la información de seguridad e inmunogenicidad para Prevenar 13 para individuos en otros grupos inmuno-comprometidos (p.e. síndrome nefrótico o neoplasias) y las vacunas deberán ser consideradas en una base individual.

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 PPSV23 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 PPSV23; los datos sobre vacunación secuencial con la vacuna neumocócica conjugada 7 valente seguida de la vacunación con PPSV23 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 Prevenar 13 es administrado de manera concomitante con Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib), las tasas de reacciones febriles son similares a aquellas observadas con la administración concomitante de Prevenar (7-valente) y Infanrix hexa (ver sección 4.8). Fueron observados aumentos en las tasas de notificación de convulsiones (con o sin fiebre) y episodio hipotónico hiposensible (EHS) con la administración concomitante de Prevenar 13 e Infanrix hexa (ver sección 4.8).

El tratamiento antipirético debe ser iniciado de acuerdo con las guías de tratamiento local para niños con trastornos convulsivos o historia previa de convulsiones febriles y para todos los niños que reciban Prevenar 13 simultáneamente con vacunas que contengan pertusis de células completas.

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.

Prevenar[®] 13 valente puede ser administrado concomitantemente entre los 12-23 meses de edad junto con la vacuna contra los serogrupos polisacáridos meningocócicos conjugados con toxoide tetánico A, C, W e Y.

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 ($\geq 1/10$) en adultos mayores de 18-49 años y común ($\geq 1/100$ 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 $\geq 1/10$	Común $\geq 1/100$ a $<1/10$	Poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raro $\geq 1/10.000$ 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	Fiebre mayor de 39 °C; eritema o induración/hinchazón de 2,5 cm a 7,0 cm en el sitio	Induración/hinchazón o eritema de más de 7,0 cm en el sitio de inyección.	

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
	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]).	de inyección (después de las series para lactantes); dolor/sensibilidad en el sitio de inyección que interfiere con el movimiento.		

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.
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 PPSV23 o en adultos no vacunados con PPSV23. 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 CRM₁₉₇. 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 CRM₁₉₇ 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 neumococo 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 valente, sin embargo, sugieren que *S. pneumoniae*, y en particular aquellos serotipos neumocócicos incluidos en la vacuna, son responsables de una carga considerable de la NAC entre los niños y que la vacuna neumocócica conjugada 7 valente es efectiva para prevenir la NAC en niños. En particular, las revisiones de las bases de datos de utilización hospitalaria en los Estados Unidos encontraron un 39-52,4% de reducción en las hospitalizaciones para todas las causas de neumonía y un 57,6%-65% de reducción en las hospitalizaciones identificadas como neumonía neumocócica en niños menores de 2 años de edad. Aunque la neumonía no complicada generalmente se considera una enfermedad no invasiva, la neumonía neumocócica se puede complicar por bacteriemia y manifestaciones invasivas locales, que incluyen el empiema pleural y la necrosis pulmonar. Las observaciones en los Estados Unidos desde la introducción de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente sugieren que la neumonía complicada invasiva puede aumentar y que estas manifestaciones más severas de la neumonía probablemente están asociadas con los serotipos incluidos en Prevenar® 13 valente (1, 3, 19A y 7F); el serotipo 3 en particular se ha asociado con la neumonía necrotizante.

El *Streptococcus pneumoniae* es también la principal causa de enfermedad no invasiva en niños, particularmente de la otitis media aguda (OMA). La OMA es una enfermedad infantil común, con más de 60% de los niños que experimentan un episodio hasta cumplir 1 año de edad y más del 90% de los niños que experimentan un episodio hasta el quinto año de edad. Antes de la introducción en los Estados Unidos de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente en el año 2000, aproximadamente 24,5 millones de visitas de atención ambulatoria y 490.000 procedimientos por miringotomía con colocación de tubo fueron atribuidos anualmente a la otitis media. La incidencia pico de la OMA es a los 6-18 meses de edad. La otitis media es menos común, pero ocurre en niños mayores. En el informe de vigilancia de 1990 realizado por los CDC, la otitis media fue el diagnóstico de enfermedad principal más común en niños de 2-10 años de edad. Las complicaciones de la OMA incluyen la efusión persistente del oído medio, la otitis media crónica, la pérdida transitoria de la audición o el retardo del habla y, si se deja sin tratamiento, puede conducir a enfermedades más serias como mastoiditis y meningitis. El *S. pneumoniae* es una causa importante de la OMA. Es el patógeno bacteriano más comúnmente aislado del líquido del oído medio, identificado en 20%-40% de los cultivos del líquido del oído medio en la OMA. La otitis media neumocócica está asociada con mayores tasas de fiebre y es menos probable que se resuelva espontáneamente que la OMA debido al *H. influenzae* o el *M. catarrhalis* no tipificables.

En 2 estudios clínicos se evaluó la eficacia de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente contra la otitis media: un estudio en lactantes finlandeses en el Instituto Nacional de Salud Pública y en el estudio esencial de eficacia en lactantes de los Estados Unidos en el Northern California Kaiser Permanente (NCKP). El estudio Finandés sobre Otitis Media (FinOM) fue un estudio aleatorizado, doble ciego en el que 1662 lactantes fueron asignados aleatoriamente y en partes iguales para recibir a los 2, 4, 6, y 12-15 meses de edad la vacuna neumocócica conjugada 7 valente o una vacuna de control (vacuna contra la Hepatitis B [Hep B]). En este estudio, se les solicitó a los padres de los participantes traer a sus hijos a las clínicas del estudio si presentaban infecciones respiratorias o síntomas que sugerían OMA. Si se diagnosticaba OMA, se realizaba timpanocentesis y el líquido del oído medio se cultivaba. Si se aislaba *S. pneumoniae*, se realizaba la serotipificación; el criterio de valoración primario fue la eficacia contra los episodios de OMA causados por los serotipos de la vacuna en la población por protocolo. En el estudio en NCKP, la eficacia de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente contra la otitis media se evaluó desde el inicio del estudio en octubre de 1995 hasta abril de 1998. El análisis de la otitis media incluyó 34.146 lactantes asignados aleatoriamente para recibir la vacuna neumocócica conjugada 7 valente (N=17.070), o la vacuna de control (N=17.076), a los 2, 4, 6, y 12-15 meses de edad. En este estudio, no se realizaron timpanocentesis de rutina, y los médicos del estudio no utilizaron una definición estándar de otitis media. Los criterios de valoración primarios para la otitis media fueron la eficacia contra todos los episodios de otitis media en la población por protocolo.

La eficacia de la vacuna contra episodios de OMA debidos a los serotipos de la vacuna evaluada en el estudio finlandés fue de 57% (IC 95%, 44-67%) en la población por protocolo y de 54% (IC 95%, 41-64%) en la población por intención de tratar. En el estudio finlandés se evaluó también la eficacia de la vacuna contra los episodios de OMA debidos a los serotipos de la vacuna (6A, 9N, 18B, 19A, 23A) y fue de 51% (IC 95%, 27, 67) en la población por protocolo y de 44% (IC 95%, 20, 62) en la población de intención de tratar. Se presentó un aumento no significativo en los episodios de OMA causados por serotipos no relacionados con la vacuna en la población por protocolo, lo que sugiere que los niños que recibieron la vacuna neumocócica conjugada 7 valente presentan un aumento en los riesgos de otitis media debido a los serotipos neumocócicos no presentes en la vacuna, en comparación con los niños que recibieron la vacuna de control. Sin embargo, la vacunación con la vacuna neumocócica conjugada 7 valente redujo el total de episodios de otitis media neumocócica. En el estudio NCKP, en el que el criterio de valoración eran todos los episodios de otitis media sin importar la etiología, la eficacia de la vacuna fue 7% (IC 95%, 4-10%) y 6% (IC 95%, 4-9%), respectivamente, en los análisis por protocolo e intención de tratar. En los 2 estudios se evaluaron también otros criterios de valoración de la otitis media. La OMA recurrente, definida como 3 episodios en 6 meses o 4 episodios en 12 meses, se redujo en 9% en las poblaciones por protocolo e intención de tratar (IC 95%, 3-15% en la población por protocolo e IC 95%: 4-14% en la población de intención de tratar) en el estudio NCKP; una tendencia similar fue observada en el estudio Finlandés. El estudio en el NCKP demostró también una reducción del 20% (IC 95%, 2, 35) en la colocación de tubos de timpanostomía en la población por protocolo y 21% de reducción (IC 95%: 4, 34) en la población con intención de tratar. Los datos obtenidos y acumulados en el estudio en el NCKP durante un periodo de seguimiento extendido hasta abril 20 de 1999, en el que un total de 37.866 niños fueron incluidos (18.925 en el grupo de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente y 18.941 en el grupo de control MnCC), mostró similitudes para las estimaciones de eficacia contra la otitis media para todos los criterios de valoración.

De manera similar a la experiencia con la ENI, en los Estados Unidos se han observado reducciones en la OMA desde la introducción de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente como una vacuna de rutina en lactantes. Como la timpanocentesis diagnóstica no se realiza de forma rutinaria en los Estados Unidos, se tiene disponible menos información sobre el cambio en la distribución de los serotipos neumocócicos causantes de la enfermedad. Sin embargo, los resultados de varios estudios recientes sugieren que los serotipos que no se encuentran presentes en la vacuna conjugada 7 valente están emergiendo como causas importantes de la OMA o de sus complicaciones en niños como la mastoiditis, que actualmente equivale a 12% de todas las ENI en el Estudio Multicéntrico de Vigilancia Neumocócica Pediátrica en los Estados Unidos, causada en su totalidad en 2006-2007 por el serotipo 19A, y que estos probablemente son resistentes a los agentes antimicrobianos utilizados comúnmente. Otra serie de aislamientos neumocócicos obtenidos de muestras de timpanocentesis recolectadas en 5 centros a lo largo de los Estados Unidos identificó el serotipo 3 como el más común, con un porcentaje menor para los serotipos 1 y 7.

Carga de la enfermedad en adultos

El *Streptococcus pneumoniae* es una amenaza importante para la salud mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que cada año mueren 1,6 millones de personas debido a la enfermedad neumocócica de los cuales 600.000 a 800.000 son adultos. La enfermedad neumocócica se puede clasificar según el grado de invasión bacteriana, el cual predice las complicaciones y la mortalidad. La ENI se define mediante el aislamiento del neumococo de un sitio normalmente estéril como por ejemplo la sangre, el líquido cefalorraquídeo, el líquido pleural o el líquido peritoneal. En adultos, las presentaciones clínicas más importantes de la ENI son la meningitis, la bacteriemia o la neumonía bacteriémica. La neumonía sin bacteriemia es la manifestación sería más común de la enfermedad neumocócica no invasiva.

Los adultos mayores de 50 años de edad en especial los mayores de 65 años de edad, están en mayor riesgo de desarrollar infecciones neumocócicas y tienen aún más probabilidades de desarrollar ENI con el aumento asociado de la mortalidad, morbilidad y las complicaciones. Los factores de riesgo adicionales de enfermedad neumocócica grave incluyen las condiciones de vida y las condiciones médicas subyacentes. Las condiciones de vida pueden aumentar el riesgo individual de enfermedad neumocócica, particularmente vivir durante tiempo prolongado en un centro para la tercera edad o en algún centro para el cuidado de la salud. Las condiciones de riesgo médico significativas incluyen: inmunodeficiencia congénita o adquirida; anemia de células falciformes; asplenia; infección por el virus de inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH/SIDA); enfermedades hematológicas malignas, cardiopatía, enfermedades pulmonares (incluido el asma), renales o hepáticas crónicas; cáncer; fuga de líquido cefalorraquídeo (LCR); diabetes; alcoholismo o tabaquismo crónico; trasplante de órganos o de hemocitoblastos e implantes cocleares. Entre los pacientes hospitalizados en los Estados Unidos, la tasa de mortalidad para todos los casos debido a la ENI permanece alta (12%-16%) y es mucho mayor en varios subgrupos, incluidos los de mayor edad, los subgrupos con comorbilidades, los que presentan complicaciones de la ENI y hospitalizados en unidades de cuidados intensivos. A pesar de los avances en las últimas décadas de la ciencia médica, los cambios en las tasas de mortalidad han sido pequeños desde cuando se introdujo la penicilina.

La incidencia reportada de la ENI a nivel mundial varía entre 45 y 90 por cada 100.000. Antes de la introducción de la vacuna conjugada neumocócica 7 valente en los Programas nacionales de vacunación (PNV), la incidencia de la ENI en los adultos canadienses de 65 o más años de edad variaba entre 16 y 31 por cada 100.000, mientras que para los residentes de los Estados Unidos de la misma edad, la incidencia de la ENI variaba entre 60 y 65 por cada 100.000 (con tasas de 190/100.000 documentadas entre los miembros de la Nación navajo). La incidencia de la ENI para los europeos del mismo grupo etario variaba entre 41 en Suecia a 66 por cada 100.000 en Dinamarca, con una tasa particularmente alta documentada en los grupos mayores de 65 años de edad, por ejemplo, en los Países Bajos o el Reino Unido. En los Estados Unidos, se ha observado una disminución de la enfermedad en adultos después del inicio de la vacunación en la infancia, presumiblemente debida a la reducción de la colonización neumocócica en los lactantes y su expansión a los adultos susceptibles (protección de rebaño), sin embargo, la incidencia de la ENI en adultos, especialmente en los ancianos, ha permanecido alta con una variación de 23 por cada 100.000 a 29,4 por cada 100.000. Aunque las estimaciones de incidencia entre adultos de menos de 65 años de edad son menores que las estimaciones en adultos mayores de 65 años de edad, la ENI representa también una carga importante para la salud pública entre los adultos más jóvenes.

La neumonía es una de las enfermedades infecciosas más comunes y la presentación clínica más común de la enfermedad neumocócica en adultos. El *S. pneumoniae* es la causa más frecuente de NAC y se estima que es responsable de aproximadamente el 30% de todos los casos de NAC que necesitan hospitalización en adultos en los países desarrollados. Es difícil de determinar la incidencia de neumonía no bacteriémica causada por el *S. pneumoniae* debido a que el patógeno causante no se identifica en la mayoría de los casos. En los Estados Unidos, durante 2006, fueron reportados en adultos más de 4 millones de casos de neumonía debida a cualquier causa. En Europa, las tasas de NAC varían de acuerdo con el país y el grupo etario y el marco estudiado. Se han observado tasas mayores de NAC en los países en vía de desarrollo en grupos genéticos específicos de poblaciones con condiciones socioeconómicas bajas y en grupos con acceso restringido a los servicios de salud. La mortalidad debida a NAC de cualquier causa varió entre 5%-15% y la NAC contribuye en una proporción significativa a las hospitalizaciones en las unidades de cuidados intensivos (UCI). Los pacientes con neumonía producida por *S. pneumoniae* tienden a presentar la enfermedad más grave, que incluye una mayor probabilidad de bacteriemia, prolongación de la hospitalización, mayor necesidad de cuidados intensivos y mayor mortalidad.

En cuanto a la ENI, el riesgo de neumonía neumocócica aumenta con la edad a partir de los 50 años y es mayor en individuos ≥ 65 años. El riesgo también aumenta con afecciones médicas crónicas subyacentes, en especial, asplenia anatómica o funcional, diabetes mellitus, asma, enfermedades cardiovasculares, pulmonares, renales o hepáticas crónicas y es más alto en aquellas personas inmunosuprimidas, como las que padecen enfermedades hematológicas malignas o infección por VIH.

Aunque los factores del huésped, como por ejemplo, la edad y las condiciones comórbidas contribuyen a la probabilidad de ENI y a los malos pronósticos, se ha difundido la apreciación de que la virulencia del patógeno y la resistencia antimicrobiana desempeñan un papel importante. Aunque se han identificado más de 90 serotipos diferentes de *S. pneumoniae* la enfermedad en los seres humanos se produce debido a un grupo relativamente pequeño de serotipos que poseen factores de virulencia muy poco definidos que les permiten producir la enfermedad. De acuerdo con un meta-análisis de resultados para la enfermedad específicos por serotipo en pacientes con neumonía, los serotipos 3, 6A, 6B, 9N, y 19F presentaron asociación estadísticamente significativa con el aumento de la mortalidad cuando se comparaban con el serotipo 14 que se utilizó como referencia. Para los serotipos 19A y 23F, existió una tendencia hacia el aumento de la mortalidad que no alcanzó significancia estadística. A pesar de algunas variaciones regionales en la tasa y en la mortalidad, estas observaciones parecen ser una característica relativamente estable del serotipo y parecen ser independientes de la resistencia antimicrobiana.

La resistencia antimicrobiana aumenta la dificultad de tratar inicialmente algunos serotipos de *S. pneumoniae* con un antibiótico eficaz. No obstante la gran variabilidad geográfica de la distribución de los serotipos y la prevalencia de la resistencia a los antibióticos, los serotipos 6A, 6B, 9V, 14, 15A, 19F, 19A y 23F mostraron una mayor probabilidad de presentar resistencia tanto a la penicilina como a la eritromicina.

Prevenar[®] 13 valente proporciona una respuesta inmune contra las cepas prevalentes de *S. pneumoniae*, incluidas las que tienen una mayor probabilidad de producir la enfermedad, ser resistentes a los antimicrobianos y conllevar a malos pronósticos.

Tabla 1: Mortalidad y resistencia en adultos de los serotipos seleccionados.										
Serotipo	3	6A	6B	9N	9V	14	15A	19A	19F	23F
Mortalidad	+	+	+	+				+/-	+	+/-
Resistencia		+	+		+	+	+	+	+	+

Estudios clínicos de inmunogenicidad de Prevenar[®] 13 valente en lactantes y niños

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha recomendado una concentración sérica de anticuerpos polisacáridos anticapsulares de 0,35 $\mu\text{g/mL}$ medidos 1 mes después de la serie primaria en lactantes como la única concentración de anticuerpos de referencia para estimar la eficacia de las nuevas vacunas conjugadas neumocócicas contra la ENI. Esta recomendación se basa en gran parte en la correlación observada entre la inmunogenicidad y la eficacia contra la ENI obtenida en 3 estudios controlados con placebo con la vacuna neumocócica conjugada 7 valente o la vacuna polisacárida conjugada con CRM₁₉₇ 9 valente bajo investigación. Estas concentraciones de referencia aplican únicamente a una población base y no se pueden utilizar para predecir la protección contra la ENI en cada individuo.

Respuestas inmunes luego de una Serie Primaria de 3 Dosis en lactantes

Se han realizado estudios clínicos que utilizan un rango de programas de vacunación primaria en un número de países europeos, en Canadá y en los Estados Unidos. El porcentaje de lactantes que alcanzaron la concentración de anticuerpos IgG polisacáridos anticapsulares $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ 1

mes después de una serie primaria de 3 dosis en estudios representativos se presenta a continuación (Tabla 2).

Tabla 2: Porcentaje de sujetos con concentraciones de anticuerpos IgG polisacáridos anticapsulares neumocócicos $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ 1 mes después de la serie para lactantes								
Serotipo	2, 3, 4 meses Alemania (6096A1-006)	2, 3, 4 meses Polonia (6096A1-3000 Fabricación)	2, 4, 6 meses España (6096A1-501)	2, 4, 6 meses Estados Unidos (6096A1-004)	2, 4, 6 meses Estados Unidos Lote 1 (6096A1-3005)	2, 4, 6 meses Estados Unidos Lote 2 (6096A1-3005)	2, 4, 6 meses Estados Unidos Lote 3 (6096A1-3005)	2, 4, 6 meses Canadá (6096A1-3008)
	N=282 - 285	N=106 - 128	N=261 - 273	N=249 - 252	N=387 - 399	N=398 - 413	N=387 - 404	N=272 - 277
1	96,1	93,0	99,3	95,6	98,5	97,8	97,0	95,7
3	98,2	93,7	90,3	63,5	79,1	68,5	72,4	79,6
4	98,2	97,7	98,9	94,4	98,5	97,6	95,5	97,1
5	93,0	90,6	97,3	89,7	94,4	94,2	90,3	87,0
6A	91,9	85,2	97,4	96,0	98,2	98,1	95,5	96,4
6B	77,5	77,3	98,5	87,3	94,4	94,9	89,5	93,1
7F	98,6	100,0	100,0	98,4	99,7	99,8	99,0	98,6
9V	98,6	98,4	99,3	90,5	96,5	95,4	95,5	95,3
14	98,9	92,9	97,4	97,6	98,2	99,2	99,0	98,2
18C	97,2	96,1	98,1	96,8	98,0	97,8	95,8	96,4
19A	99,3	99,2	99,6	98,4	98,7	98,1	99,0	97,8
19F	95,8	98,4	99,3	98,0	99,2	97,8	97,5	98,5
23F	88,7	82,8	94,6	90,5	87,2	91,2	88,1	90,2

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 $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ 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 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					
Seroti po	13v/13v Postparto (6096A1-008) N=233-236	7v/13v Postparto (6096A1-008) N=108-113	7v/7v Postparto (6096A1-008) N=112-127	13v Post- lactan cia (6096A 1-004) N=249- 252	13v Post-lactancia (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

Tabla 3: Concentraciones medias geométricas de anticuerpos neumocócicos IgG polisacáridos anticapsulares (µg/ml) 1 mes después de la vacunación					
Seroti po	13v/13v Postparto (6096A1-008) N=233-236	7v/13v Postparto (6096A1-008) N=108-113	7v/7v Postparto (6096A1-008) N=112-127	13v Post-lactancia (6096A1-004) N=249-252	13v Post-lactancia (6096A1-005) N=1172-1213
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 pre-término (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 $\geq 0,35$ 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 Tabla 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	≥ 24 meses a 5 años de edad

		(N = 104 – 110)	(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)

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)
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)
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 ($\mu\text{g/ml}$) 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

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

Serotipos	Grupo de vacuna (incluidos/asignados aleatoriamente)						Cociente ^e (IC 95% ^f)	
	Prevenar [®] 13 valente (5 a <10 años) (Estudio 6096A1-3011)			Prevenar [®] 13 valente (12 a 15 meses) (Estudio 6096A1-3005)				
	n ^b	GMC ^c	(IC 95% ^d)	n ^b	GMC ^c	(IC 95% ^d)		
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 a 10 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

Serotipos	Grupo de Vacuna							
	Prevenar® 13 valente (10-17 años)			Prevenar® 13 valente (5 a <10 años)			Cociente ^e	(IC 95% ^f)
	n ^b	GMT ^c	(IC 95% ^d)	n ^b	GMT ^c	(IC 95% ^d)		
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)

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)
^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 ENI 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%;	458 (382)	77 (71)	83% (88%;	102 (89)	13 (13)	87% (94%;

			68%**			74%**			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%)**
<p>^s 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).</p> <p>* 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> <p>** p<0,005 para cubrir a 6A donde p= 0,002</p>									

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 vacuna conjugada neumocócica 7-valente y, posteriormente, de Prevenar[®] 13 valente hubo una disminución del 96% en la incidencia de OM para los serotipos de vacuna conjugada neumocócica 7-valente 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.

En un estudio prospectivo de vigilancia poblacional a largo plazo realizado en Israel entre el 2004 y 2015 haciendo seguimiento a la introducción de la vacuna conjugada neumocócica 7-valente y subsecuentemente Prevenar[®] 13 valente, las reducciones de las bacterias no neumocócicas aisladas de niños menores de 3 años de edad con OM fueron el 75% para todos los casos de HiNT, y 81% y 62% para los casos de OM debidos a *M. catarrhalis* y *S. pyogenes*, respectivamente.

Neumonía

En un estudio observacional multicéntrico realizado en Francia que comparaba el periodo anterior y el posterior al cambio de la vacuna conjugada neumocócica 7-valente 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 la vacuna neumocócica conjugada 7-valente 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 la vacuna conjugada neumocócica 7-valente .

Reducción de la Resistencia Antimicrobiana (RAM)

Seguido a la introducción de la vacuna conjugada neumocócica 7-valente y subsecuentemente PREVENAR®, se ha visto una reducción en la RAM como resultado de la reducción directa de los serotipos y clones asociados con la RMA de la población (Incluyendo 19A), reducción de la transmisión (impactos en la población), y reducción en el uso de agentes antimicrobianos.

En un estudio controlado, aleatorizado y doble ciego en Israel, haciendo la comparación entre la vacuna neumocócica conjugada 7-valente y PREVENAR® 13, se reportó la reducción de la adquisición de *S. pneumoniae* de los serotipos 19A, 19F, y 6A no susceptible a penicilina, eritromicina, clindamicina, penicilina más eritromicina o medicamentos múltiples (≥3 antibióticos) con rangos entre 34% y 64% dependiendo del serotipo y el antibiótico.

Los datos de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos mostraron que desde el 2009 al 2013, las tasas de ENI no susceptibles a antimicrobianos a los serotipos adicionales en PREVENAR® 13 comparado con la vacuna neumocócica conjugada 7-valente disminuyeron 63%, 81%, y 83% en niños <5 años y disminuyeron 24%, 49% y 57% en personas con edad >65 años, comparado con los macrólidos, cefalosporinas y penicilinas respectivamente.

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 posteriormente de Prevenar® 13 valente. Prevenar® 13 valente redujo significativamente la PN 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 vacuna 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 neumocócica conjugada 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 por 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 por 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 por TV, NAC neumocócica del TV NB/NI y de ENI por 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 pivotaes 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 PPSV23 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 PPSV23 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 PPSV23 (no vacunados con PPSV23) o que habían recibido 1 o más dosis de PPSV23 (vacunados previamente con PPSV23).

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 pivotaes de no inferioridad en los cuales la respuesta inducida por Prevenar® 13 valente se comparó con la respuesta inmune producida por PPSV23, 1 con adultos no vacunados con PPSV23 de 50-64 años edad (6115A1-004) y otro con adultos vacunados previamente con PPSV23 mayores 70 años de edad (6115A1-3005). Un (1) estudio (6115A1-3000) con adultos pre vacunados con PPSV23 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 PPSV23

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 PPSV23 de 60-64 años de edad fueron asignados aleatoriamente (1:1) para recibir Prevenar® 13 valente o PPSV23. 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).

Las respuestas de los anticuerpos en el EO producidas por Prevenar® 13 valente no fueron inferiores a las producidas por PPSV23 para los 12 serotipos comunes en ambas vacunas. Además, 8 de los serotipos en común presentaron una respuesta mayor estadísticamente significativa después de recibir Prevenar® 13 valente que después de recibir PPSV23.

Para el serotipo 6A, que es único en Prevenar® 13 valente, las proporciones de adultos con aumentos de 4 veces después de recibir Prevenar® 13 valente (88,5%) fueron significativamente mayores que después de recibir PPSV23 (39,2%) en los adultos no vacunados con PPSV23 de 60-64 años de edad. Las GMT mediante el EO para el serotipo 6A fueron mayores estadísticamente significativas después de recibir Prevenar® 13 valente que después de recibir PPSV23.

Las respuestas en el EO producidas por Prevenar® 13 valente en adultos de 50-59 años de edad no fueron inferiores a las respuestas inducidas por Prevenar® 13 valente en adultos de 60-64 años de edad para los 13 serotipos. Además, 9 de los 13 serotipos presentaron respuestas inmunes mayores estadísticamente significativas en adultos de 50-59 años de edad comparados con adultos de 60-64 años de edad.

Este estudio clínico demuestra que las respuestas inmunes producidas por Prevenar® 13 valente no son inferiores y para la mayoría de los serotipos son mayores de una manera estadísticamente significativa que las de PPSV23. Además, las respuestas inmunes en adultos de 50-59 años de edad no fueron inferiores y para la mayoría de los serotipos fueron mayores de una manera estadísticamente significativa que las observadas en adultos de 60-64 años de edad. En adultos de 60-64 años de edad, las concentraciones de anticuerpos un año después de la vacunación fueron mayores después de recibir Prevenar® 13 valente comparadas con las concentraciones de anticuerpos después de recibir PPSV23 para 7 de los 12 serotipos en común. En adultos de 50-59 años de edad las concentraciones de anticuerpos un año después de la vacunación con Prevenar® 13 valente fueron mayores para 12 de los 13 serotipos comparados con la vacunación con Prevenar® 13 valente en adultos de 60-64 años de edad.

Tabla 10: GMT medidas mediante EO en adultos no vacunados con PPSV23 de 50-59 años de edad que recibieron Prevenar® 13 valente y en adultos de 60-64 años de edad que recibieron Prevenar® 13 valente o PPSV23 (en Estudio 6115A1-004)^{a,b}

Serotipo	Prevenar® 13 valente	Prevenar® 13 valente	PPSV23	Prevenar® 13 valente, 50-59 con relación a 60-64 años		Prevenar® 13 valente Con relación a PPSV23, 60-64 años	
	50-59 Años N=350-384	60-64 Años N=359- 404	60-64 Años N=367- 402	GMR	(IC 95%)	GMR	(IC 95%)
1	200	146	104	1,4	(1,08, 1,73)	1,4	(1,10, 1,78)
3	91	93	85	1,0	(0,81, 1,19)	1,1	(0,90, 1,32)
4	2833	2062	1295	1,4	(1,07, 1,77)	1,6	(1,19, 2,13)
5	269	199	162	1,4	(1,01, 1,80)	1,2	(0,93, 1,62)
6A [†]	4328	2593	213	1,7	(1,30, 2,15)	12,1	(8,63, 17,08)
6B	3212	1984	788	1,6	(1,24, 2,12)	2,5	(1,82, 3,48)
7F	1520	1120	405	1,4	(1,03, 1,79)	2,8	(1,98, 3,87)
9V	1726	1164	407	1,5	(1,11, 1,98)	2,9	(2,00, 4,08)
14	957	612	692	1,6	(1,16, 2,12)	0,9	(0,64, 1,21)
18C	1939	1762	925	1,1	(0,86, 1,47)	1,9	(1,39, 2,51)
19A	956	682	352	1,4	(1,16, 1,69)	1,9	(1,56, 2,41)
19F	599	517	539	1,2	(0,87, 1,54)	1,0	(0,72, 1,28)
23F	494	375	72	1,3	(0,94, 1,84)	5,2	(3,67, 7,33)

GMT = Titulación media geométrica.

GMR = Cociente medio geométrico.

[†] 6A es un serotipo único de Prevenar® 13 valente que PPSV23 no contiene.

^a La no inferioridad se definió como un límite inferior del IC del 95% bilateral para el GMR mayor de 0,5. Las respuestas estadísticamente significativas mayores se definieron como un límite inferior del IC del 95% bilateral para el GMR mayor de 1.

^b Para el serotipo 6A, que es único para Prevenar® 13 valente, una respuesta estadísticamente significativa mayor fue definida como un límite inferior del IC del 95% bilateral para el GMR mayor de 2.

La tabla 11 muestra GMTs EO 1 mes después de la vacunación en sujetos de 18-29 años, 30-39 años y 40-49 años de edad administrada en una dosis única de Prevenar® 13 valente. Esta también muestra una comparación de OPA GMTs en sujetos de 18-49 años y 60-64 años de edad.

Tabla 11. GMT OPA en Adultos de 18 a 49 años de edad and adultos de 60-64 años (en el estudio 6115A1-004) que recibieron Prevenar 13® valente

Serotipo	18-29 años N=276-290	30-39 años N=276-288	40-49 años N=279-290	18-49 años N=836-866	60-64 años N=359-404	18-49 años con relación a 60-64 años	
	GMT ^b	GMT ^b	GMT ^b	GMT ^b	GMT ^b	GMR	(95% CI ^c)
1	409	353	305	353	146	2.4	(2.03, 2.87)
3	112	93	72	91	93	1.0	(0.84, 1.13)
4	7152	4589	3229	4747	2062	2.3	(1.92, 2.76)
5	567	375	271	386	199	1.9	(1.55, 2.42)
6A	8476	6131	3626	5746	2593	2.2	(1.84, 2.67)
6B	14134	10180	6571	9813	1984	4.9	(4.13, 5.93)
7F	3741	3276	2792	3249	1120	2.9	(2.41, 3.49)
9V	5086	3208	2292	3339	1164	2.9	(2.34, 3.52)

14	4452	2919	2049	2983	612	4.9	(4.01, 5.93)
18C	5240	3841	3171	3989	1726	2.3	(1.91, 2.79)
19A	2162	1504	1209	1580	682	2.3	(2.02, 2.66)
19F	2251	1507	1076	1533	517	3.0	(2.44, 3.60)
23F	2954	1606	814	1570	375	4.2	(3.31, 5.31)

^a La no inferioridad se definió como el límite inferior de IC 95% bilateral para GMR mayor que 0.5.

^b Una respuesta mayor estadísticamente significativa se definió como el límite inferior de un IC 95% bilateral de GMR mayor que 1.

^c 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.

En adultos de 18 a 29 años, los GMTs de OPA para los 13 serotipos presentes en Prevenar® 13 valente no fueron inferiores a las respuestas de Prevenar® 13 valente en adultos de 60-64 años. Para 12 serotipos, las respuestas inmunes se relacionan con la edad, con adultos de 18 a 49 años mostrando respuestas mayores estadísticamente significativas que los adultos de 60-64 años. De manera similar, se observaron respuestas mayores significativas de 12 serotipos para adultos en subgrupos de edad 18-29 años, 30-39 años y 40-49 años en comparación con adultos de 60-64 años. Los GMTs de OPA fueron mayores en adultos de 18 a 29 años y los más bajos en adultos de 60 a 64 años.

Un (1) año después de la vacunación con Prevenar® 13 valente, los títulos de OPA habían disminuido en comparación con títulos medidos 1 mes después de la vacunación en un rango de 23 a 2948, sin embargo, los títulos de OPA para todos los serotipos permanecieron más altos que los niveles medidos al inicio del estudio en un rango de 5 hasta 186.

Respuestas inmunes en poblaciones especiales

Los individuos con las condiciones descritas a continuación tienen un mayor riesgo de enfermedad neumocócica.

Enfermedad de células falciformes

Se llevó a cabo un estudio abierto de un solo brazo (6096A1-3014 [B1851013]) con 2 dosis de Prevenar® 13 valente administrada con 6 meses de separación entre cada dosis en 158 niños y adolescentes ≥ 6 -<18 años de edad con anemia de células falciformes que habían sido vacunados previamente con 1 o más dosis de PPSV23 al menos 6 meses antes del enrolamiento. Después de la primera vacunación, Prevenar® 13 valente indujo niveles de anticuerpos medidos para IgG GMC y OPA GMT que fueron más elevados de una manera estadísticamente significativa en comparación con los niveles previos a la vacunación. Después de la 2ª dosis, las respuestas inmunes fueron comparables con aquellas posteriores a la primera dosis. Un (1) año después de la segunda dosis, los niveles de anticuerpos medidos por IgG GMC y OPA GMT fueron más elevados que los niveles previos a la primera dosis de Prevenar® 13 valente, a excepción del IgG GMC para el serotipo 3 que fue similar.

Datos adicionales de inmunogenicidad de la vacuna conjugada neumocócica 7 valente: niños con enfermedad de células falciformes

Se ha investigado la inmunogenicidad de la vacuna conjugada neumocócica 7 valente en un estudio multicéntrico abierto (0887X1-100722) en 49 lactantes con anemia de células falciformes. Los niños fueron vacunados con la vacuna conjugada neumocócica 7 valente (3 dosis mensuales a partir de los 2 meses de edad), y 46 de estos niños también recibieron una vacuna neumocócica polisacárida 23 valente a la edad de 15-18 meses. Después de la inmunización primaria, 95,6% de

los sujetos tenían niveles de anticuerpos de $>0,35 \mu\text{g/mL}$ para los 7 serotipos encontrados en la vacuna conjugada neumocócica 7 valente. Se observó un aumento significativo en las concentraciones de anticuerpos contra los 7 serotipos después de PPSV23, lo que sugiere que la memoria inmunológica fue bien establecida.

Infección por VIH

Niños y adultos que no recibieron una vacuna neumocócica previamente

En el estudio 6115A1-3002 (B1851021), niños y adultos infectados con VIH ($\text{CD4} \geq 200$ células/ μL , carga viral <50.000 copias/mL y sin enfermedad activa relacionada con el SIDA) que no habían sido vacunados previamente con una vacuna neumocócica recibieron 3 dosis de Prevenar® 13 valente. Según las recomendaciones generales, se administró posteriormente una única dosis de PPSV23. Se administraron las vacunas en intervalos de 1 mes. Se evaluaron las respuestas inmunes en 259-270 sujetos evaluables aproximadamente 1 mes después de cada dosis de la vacuna. Después de la primera dosis, Prevenar® 13 valente suscitó niveles de anticuerpos, medidos tanto por IgG GMC como por OPA GMT, que tuvieron una importancia estadística más elevada comparados con los niveles previos a la vacunación. Después de la segunda y la tercera dosis de Prevenar® 13 valente, las respuestas inmunes fueron similares o más elevadas que las que se obtuvieron después de la primera dosis.

Adultos que recibieron la vacuna polisacárida neumocócica 23 valente previamente

En el estudio 6115A1-3017 (B1851028), se evaluaron las respuestas inmunes en 329 adultos infectados con VIH ≥ 18 años de edad (recuento celular de $\text{CD4} + \text{T}$ de >200 células/ μL y carga viral <50.000 copias/ml) previamente vacunados con PPSV23 administrada al menos 6 meses antes del enrolamiento. Los sujetos recibieron 3 dosis de Prevenar® 13 valente, al enrolamiento, 6 meses y 12 meses después de la primera dosis de Prevenar® 13 valente. Después de la primera vacunación, Prevenar® 13 valente indujo niveles medidos de anticuerpos tanto por IgG GMC como por EO GMT que fueron estadísticamente más altos en comparación con los niveles previos a la vacunación. Después de la segunda y tercera dosis de Prevenar® 13 valente, las respuestas inmunes fueron comparables o más altas que aquellas posteriores a la primera dosis. Los sujetos que recibieron 2 o más dosis previas de PPSV23 mostraron una respuesta inmune similar en comparación con los sujetos que recibieron una única dosis previa.

Estudios clínicos realizados en adultos previamente vacunados con PPSV23 (pre vacunados)

En un estudio clínico de fase 3 doble ciego modificado controlado con activo (6115A1-3005) con Prevenar® 13 valente en los Estados Unidos y Suecia, adultos vacunados previamente con PPSV23, mayores de 70 años de edad que habían recibido 1 dosis de PPSV23 hacia más de 5 años fueron asignados aleatoriamente (1:1) para recibir Prevenar® 13 valente o PPSV23.

Las respuestas de anticuerpos medidas mediante EO producidas por Prevenar® 13 valente no fueron inferiores para los 12 serotipos comunes a las producidas por PPSV23 cuando las vacunas se administraban como mínimo 5 años después de PPSV23. Además, 10 de los serotipos en común presentaron respuesta inmune estadísticamente significativa mayor después de Prevenar® 13 valente comparada con la respuesta después de recibir PPSV23.

Para el serotipo 6A, que es único en Prevenar® 13 valente, la proporción de los adultos con un aumento de 4 veces después de recibir Prevenar® 13 valente (71,1%) fue significativamente mayor que después de PPSV23 (27,3%) en adultos previamente vacunados con PPSV23 mayores de 70

años de edad. Las GMT medidas mediante EO para el serotipo 6A fueron mayores de una manera estadísticamente significativa después de recibir Prevenar® 13 valente cuando se comparaban con las GMT medidas después de PPSV23.

Este estudio clínico demostró que en adultos mayores de 70 años de edad y vacunados previamente con PPSV23 hacía más de 5 años, la vacunación con Prevenar® 13 valente mejora la respuesta inmune en comparación con los adultos revacunados con PPSV23.

Tabla 12: GMT medidas mediante EO en adultos vacunados previamente con PPSV23 mayores 70 años de edad (en Estudio 6115A1-3005) que recibieron Prevenar® 13 valente o PPSV23^{a,b}.				
Serotipo	Prevenar® 13 valente N=400-426 GMT	PPSV23 N=395-445 GMT	Prevenar® 13 valente con respecto a PPSV23	
			Cociente	(IC 95%)
1	81	55	1,5	(1,17, 1,88)
3	55	49	1,1	(0,91, 1,35)
4	545	203	2,7	(1,93, 3,74)
5	72	36	2,0	(1,55, 2,63)
6A [†]	903	94	9,6	(7,00, 13,26)
6B	1261	417	3,0	(2,21, 4,13)
7F	245	160	1,5	(1,07, 2,18)
9V	181	90	2,0	(1,36, 2,97)
14	280	285	1,0	(0,73, 1,33)
18C	907	481	1,9	(1,42, 2,50)
19A	354	200	1,8	(1,43, 2,20)
19F	333	214	1,6	(1,17, 2,06)
23F	158	43	3,7	(2,69, 5,09)

GMT = Titulación media geométrica.
[†] 6A es un serotipo único de Prevenar® 13 valente, pero PPSV23 no lo contiene.
^a La no inferioridad se definió como un límite inferior del IC del 95% bilateral para el GMR mayor de 0,5. Las respuestas mayores estadísticamente significativas se definieron como un límite inferior del IC del 95% bilateral para el GMR mayor de 1.
^b Para el serotipo 6A, que es único en Prevenar® 13 valente, una respuesta estadísticamente significativa mayor fue definida como un límite inferior del IC del 95% bilateral para el GMR mayor de 2.

Estudios clínicos para evaluar Prevenar® 13 valente administrada con VII estacional en adultos

Dos (2) estudios clínicos dobles ciegos aleatorizados (6115A1-3001 y 6115A1-3008) evaluaron la inmunogenicidad de Prevenar® 13 valente administrada con VII (Cepas A/H1N1, A/H3N2 y B) en adultos de 50-59 años de edad y en adultos ≥65 años de edad que no se habían vacunado previamente con PPSV23.

Cada estudio clínico comparó la administración concomitante de Prevenar® 13 valente y VII (administradas en grupos opuestos) con [1] VII administrada con placebo [2] y con Prevenar® 13 valente administrada sola. El grupo 1 recibió Prevenar® 13 valente con VII, seguidas 1 mes después por placebo; el grupo 2 recibió VII administrada con placebo, seguida 1 mes más tarde por Prevenar® 13 valente.

Un estudio clínico de fase 3 doble ciego aleatorizado (6115A1-3001) de Prevenar® 13 valente

administrada con VII en adultos de 50-59 años de edad que no habían recibido PPSV23, realizado en los Estados Unidos evaluó las respuestas inmunes de VII cuando VII se administraba con Prevenar® 13 valente comparadas con VII administrada con placebo (en adelante llamada VII sola).

Un estudio clínico de fase 3 doble ciego aleatorizado (6115A1-3008) de Prevenar® 13 valente administrada con VII a adultos ≥65 años de edad que no habían recibido PPSV23, realizado en Europa evaluó las respuestas inmunes de VII cuando VII se administraba con Prevenar® 13 valente comparadas con VII administrada con placebo

Las respuestas inmunes producidas por VII fueron medidas mediante ensayos de inhibición de hemoaglutinación (IH) 1 mes después de la vacunación con VII. Las respuestas inmunes fueron medidas como la proporción de adultos que alcanzaron un aumento mayor de 4 veces en la titulación de IH (respondedores) para cada cepa de VII un mes después de la vacunación. El criterio de no inferioridad se alcanzaba para cada antígeno de la vacuna si el límite inferior de IC 95% para la diferencia en las proporciones de respondedores era >-10%.

Los estudios también evaluaron las respuestas inmunes de Prevenar® 13 valente cuando Prevenar® 13 valente se administraba con VII comparadas con Prevenar® 13 valente administrada sola. Las respuestas inmunes producidas por Prevenar® 13 valente se midieron mediante la GMC de IgG medida mediante ELISA 1 mes después de la vacunación con Prevenar® 13 valente. El criterio de no inferioridad se obtenía si el límite inferior del IC del 95% bilateral para los cocientes de GMC de IgG (Prevenar® 13 valente y VII con relación a Prevenar® 13 valente sola) era >0,5 (criterio del doble).

Respuestas inmunes de VII en adultos de 50-59 años de edad: Las respuestas inmunes fueron similares después de administrar Prevenar® 13 valente concomitantemente con VII comparadas con las de la administración de VII sola. Se obtuvo no inferioridad para las 3 cepas de VII después de administrar Prevenar® 13 valente concomitantemente con VII comparadas con las de la administración de VII sola (Tabla 13).

Respuestas inmunes de VII en adultos ≥65 años de edad: Las respuestas inmunes fueron similares después de administrar Prevenar® 13 valente concomitantemente con VII comparadas con las de la administración de VII sola. El criterio de no inferioridad se cumplió para las cepas A/H1N1 y B pero no para la cepa A/H3N2 con un límite inferior del IC del 95% de -10,4% (Tabla 14).

Tabla 13: Proporción de participantes de 50-59 años de edad con un aumento de 4 veces en la titulación IH después de la administración de VII con Prevenar® 13 valente y VII con placebo (en Estudio 6115A1-3001),					
VII IH	VII + Prevenar® 13 valente		VII + Placebo		Diferencia % (IC 95%)
	n/N	% (IC 95%)	n/N	% (IC 95%)	
A/H1N1	445/530	84,0 (80,6, 87,0)	431/531	81,2 (77,6, 84,4)	2,8 (-1,8, 7,4)
A/H3N2	377/530	71,1 (67,1, 75,0)	369/531	69,5 (65,4, 73,4)	1,6 (-3,9, 7,2)
B	321/530	60,6 (56,3, 64,8)	320/531	60,3 (56,0, 64,5)	0,3 (-5,6, 6,2)

Tabla 14: Proporción de participantes mayores de 65 años de edad con un aumento mayor de 4 veces en la titulación IH después de VII con Prevenar® 13 valente y VII con placebo (en Estudio 6115A1-3008),					
VII IH	VII + Prevenar® 13 valente		VII + Placebo		Diferencia
	n/N	% (IC 95%)	n/N	%(IC 95%)	% (IC 95%)
A/H1N1	440/548	80,3 (76,7, 83,5)	429/546	78,6 (78,9, 81,9)	1,7 (-3,1, 6,5)
A/H3N2	316/545	58,0 (53,7, 62,2)	341/545	62,6 (58,4, 66,6)	-4,6 (-10,4 ,1,3)
B	286/548	52,2 (47,9, 56,4)	295/546	54,0 (49,7, 58,3)	-1,8 (-7,8, 4,1)

Respuestas inmunes para Prevenar® 13 valente en adultos de 50-59 años de edad: Se cumplieron los criterios de no inferioridad para todos los serotipos (Tabla 15).

Respuestas inmunes de Prevenar® 13 valente en adultos mayores de 65 años de edad: Se cumplieron los criterios de no inferioridad para todos los serotipos excepto el serotipo 19F. El límite inferior del IC del 95% del GMR para 19F fue 0,49 [criterio 0,5] (Tabla 16).

Tabla 15: GMC de IgG neumocócica un mes después de Prevenar® 13 valente y VII y un mes después de Prevenar® 13 valente (administrada un mes después de placebo y VII) para participantes de 50-59 años de edad (en Estudio 6115A1-3001)^{a,b}			
Serotipo	Post-dosis 1 Prevenar® 13 valente + VII (N=247-294) GMC, µg/mL	Post-dosis 2 Prevenar® 13 valente* (N=247-289) GMC, µg/mL	Comparación de vacunas
	Cociente (IC 95%)		
1	4,05	5,45	0,74 (0,58, 0,95)
3	1,15	1,46	0,79 (0,66, 0,93)
4	2,35	3,41	0,69 (0,55, 0,87)
5	6,03	7,18	0,84 (0,67, 1,05)
6A	5,78	6,70	0,86 (0,70, 1,06)
6B	7,58	10,09	0,75 (0,60, 0,93)
7F	8,14	10,57	0,77 (0,63, 0,95)
9V	4,96	6,97	0,71 (0,59, 0,86)
14	10,77	14,05	0,77 (0,60, 0,98)
18C	9,65	13,49	0,72 (0,58, 0,88)
19A	16,80	18,84	0,89 (0,74, 1,08)
19F	6,13	7,13	0,86 (0,67, 1,10)
23F	7,17	8,54	0,84 (0,66, 1,08)

GMC = Concentración media geométrica.
* Administrada 4 semanas después de placebo y VII
^a Anticuerpos medidos mediante un ensayo ELISA estandarizado.
^b El criterio de no inferioridad se obtenía si el límite inferior del IC del 95% bilateral para los cocientes de las GMC de IgG (Prevenar® 13 valente y VII con respecto a Prevenar® 13 valente sola) era mayor a 0,5 (el criterio del doble).

Tabla 16: GMC de IgG neumocócica un mes después de Prevenar® 13 valente y VII y

un mes después de Prevenar® 13 valente (administrada un mes después de placebo y VII) a participantes ≥65 años (en Estudio 6115A1-3008) ^{a,b}			
Serotipo	Post-dosis 1 Prevenar® 13 valente + VII (N=247-294) GMC, µg/ml	Post-dosis 2 Prevenar® 13 valente* (N=247-289) GMC, µg/ml	Comparación de vacunas
	Cociente (IC 95%)		
1	2,52	3,20	0,79 (0,60, 1,04)
3	1,08	1,15	0,94 (0,78, 1,13)
4	2,15	3,24	0,66 (0,51, 0,87)
5	4,74	6,90	0,69 (0,55, 0,86)
6A	4,61	6,10	0,76 (0,61, 0,94)
6B	6,24	6,43	0,97 (0,75, 1,25)
7F	7,63	9,04	0,84 (0,67, 1,07)
9V	4,97	6,21	0,80 (0,63, 1,02)
14	8,95	12,44	0,72 (0,53, 0,97)
18C	8,88	11,07	0,80 (0,64, 1,01)
19A	11,93	17,10	0,70 (0,56, 0,87)
19F	4,78	7,39	0,65 (0,49, 0,85)
23F	5,82	6,11	0,95 (0,71, 1,27)

GMC = Concentración media geométrica.
* Administrada 4 semanas después de placebo y VII
^a Anticuerpos medidos mediante un ensayo ELISA estandarizado.
^b El criterio de no inferioridad se obtenía si el límite inferior del IC del 95% bilateral para los cocientes de GMC de IgG (Prevenar® 13 valente y VII con respecto a Prevenar® 13 valente sola) era mayor de 0,5 (el criterio del doble).

Prevenar® 13 valente se puede administrar concomitantemente con VII estacional.

Cuando Prevenar® 13 valente se administró concomitantemente con VII, las respuestas inmunitarias a VII fueron similares a las respuestas obtenidas con la administración de VII sola.

Cuando Prevenar® 13 valente se administró concomitantemente con VII, las respuestas inmunitarias a Prevenar® 13 valente fueron más bajas comparadas con las de la administración de Prevenar® 13 valente sola. Se desconoce la importancia clínica de este resultado.

5.2. Propiedades Farmacocinéticas

No aplicable

5.3. Datos de seguridad preclínica

Un estudio de toxicidad con dosis intramusculares repetidas en conejos (5 dosis IM) de la vacuna neumocócica conjugada 13 valente obtuvo la generación de respuestas de anticuerpos específicos a los serotipos y demostró que no existía ningún efecto adverso significativo local o sistémico. Adicionalmente, no se observó ningún hallazgo adverso significativo en un estudio con conejos sobre tolerancia local de una única dosis IM.

En estudios farmacológicos de seguridad con única dosis subcutánea (SC) de la vacuna neumocócica conjugada 13 valente en ratas o monos, no se presentaron efectos sobre el sistema nervioso central, el sistema respiratorio o el sistema vascular. En estudios de toxicidad con dosis repetidas (7 dosis SC) en ratas y monos no se observaron efectos adversos significativos.

Adicionalmente, en un estudio de toxicidad con dosis repetidas (5 dosis SC) en ratas jóvenes no se observaron efectos adversos significativos.

Un estudio de toxicidad para la reproducción en conejos hembra demostró que la administración IM de Prevenar® 13 valente antes del apareamiento y durante la gestación no afecta la fertilidad, el desarrollo del embrión/feto o el desarrollo posnatal.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1. Incompatibilidades

La vacuna no se debe mezclar con otras vacunas o productos en la misma jeringa.

6.2. Precauciones especiales para el almacenamiento

Almacenar refrigerada entre + 2 °C y + 8 °C (36 °F a 46 °F).

No congelar. Descartar si la vacuna se ha congelado.

Almacenar en el empaque original.

6.3. Precauciones especiales para la disposición y otras manipulaciones

Prevenar® 13 valente es una suspensión que contiene un adyuvante. Antes de expeler el aire de la jeringa, la vacuna se debe agitar bien para obtener una suspensión blanca homogénea y antes de la administración se debe inspeccionar visualmente para determinar la presencia de material particulado y/o variación de la apariencia física. No utilizar si el contenido tiene una apariencia diferente.
