

ASPECTOS IMPORTANTES DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos importantes no incluyen toda la información necesaria para el uso seguro y efectivo de Prevnar 13. Vea la información completa de prescripción de PREVNAR 13.

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

Suspensión para inyección intramuscular

Aprobación inicial en los EE. UU.: 2010

INDICACIONES Y USO

Prevnar 13 es una vacuna aprobada para uso en niños de 6 semanas a 5 años de edad (antes de cumplir los 6 años).

Prevnar 13 está indicado para la inmunización activa para la prevención de la enfermedad invasiva causada por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F de *Streptococcus pneumoniae*.

Prevnar 13 también está indicado para la prevención de otitis media causada por los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F de *Streptococcus pneumoniae*. No existen datos disponibles sobre la eficacia en otitis media para los serotipos 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A. (1)

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

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

- FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES FARMACÉUTICAS-

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

CONTRAINDICACIONES

Reacciones alérgicas intensas (p. ej. anafilaxia) a cualquiera de los componentes de Prevnar 13, Prevnar (Vacuna conjugada antineumocócica 7

valente [Proteína diftérica CRM₁₉₇]) o cualquier vacuna que contenga el toxoide diftérico. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Puede presentarse apnea después de la administración intramuscular de la vacuna en algunos lactantes prematuros. La decisión de cuándo administrar una vacuna intramuscular, incluida Prevnar 13, en lactantes prematuros debe basarse en el estado médico del lactante, así como en los beneficios y los riesgos potenciales de la vacuna. (5.4)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas solicitadas que se notificaron más comúnmente ($\geq 20\%$) con el uso de Prevnar 13 en ensayos clínicos en los Estados Unidos fueron: enrojecimiento, hinchazón y sensibilidad en el lugar de la inyección, fiebre, disminución del apetito, irritabilidad, incremento de sueño y disminución de sueño. (6.1)

Para reportar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, sírvase contactar a Wyeth Pharmaceuticals Inc. al 1-800-934-5556, o a VAERS llamando al 1-800-822-7967 o visitando la página web <http://vaers.hhs.gov>.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- No se debe mezclar en la misma jeringa con otra vacuna. (7.1)
- Las terapias inmunosupresoras pueden reducir la respuesta inmunitaria a Prevnar 13. (7.2)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

No se han determinado los niveles de seguridad y eficacia de Prevnar 13 en niños menores de 6 semanas o después de cumplir 6 años de edad. Prevnar 13 no está aprobado para uso en niños en estos grupos etarios. (8.4)

Ver 17 para INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Revisado en: abril de 2011

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Preparación para la administración
- 2.2 Información sobre la administración
- 2.3 Programa de vacunación para lactantes y niños pequeños
- 2.4 Programa de vacunación para niños no vacunados ≥ 7 meses
- 2.5 Programa de Prevnar 13 para niños previamente vacunados con Prevnar (serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F de *Streptococcus pneumoniae*).

— FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES FARMACÉUTICAS —

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Manejo de reacciones alérgicas u otro tipo de reacciones adversas
- 5.2 Limitaciones de eficacia de la vacuna
- 5.3 Alteración de la inmunocompetencia
- 5.4 Lactantes prematuros

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos con Prevnar 13
- 6.2 Experiencia en ensayos clínicos con Prevnar
- 6.3 Experiencia después de la comercialización de Prevnar 13
- 6.4 Experiencia después de la comercialización de Prevnar

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Inmunizaciones simultáneas
- 7.2 Terapias inmunosupresoras

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.4 Uso Pediátrico
- 8.5 Uso Geriátrico

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, disfunción de fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Datos de eficacia de Prevnar
- 14.2 Evaluación de eficacia de Prevnar 13

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANEJO

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

- 17.1 Beneficios y riesgos potenciales
- 17.2 Reacciones adversas

* No aparecen en la lista las secciones o subsecciones omitidas de la información completa de prescripción.

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

1 INDICACIONES Y USO

Pprevnar 13[®] es una vacuna aprobada para uso en niños de 6 semanas a 5 años de edad (antes de cumplir los 6 años).

Pprevnar 13 está indicado para la inmunización activa para la prevención de la enfermedad invasiva causada por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F de *Streptococcus pneumoniae*.

Pprevnar 13 también está indicado para la prevención de otitis media causada por los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F de *Streptococcus pneumoniae*. No se dispone de datos de eficacia en la otitis media para los serotipos 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A.

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Para inyección intramuscular únicamente.

2.1 Preparación para la administración

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

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

2.2 Información sobre la administración

No inyectar por vía intravenosa, intradérmica ni subcutánea.

Cada dosis de 0.5 mL deberá inyectarse por vía intramuscular. Las zonas de preferencia para aplicar la inyección son la parte anterolateral del muslo en lactantes y el músculo deltoides de la parte superior del brazo en niños. La vacuna no debe inyectarse en el glúteo o en zonas donde puedan encontrarse los principales troncos nerviosos o vasos sanguíneos.

2.3 Programa de vacunación para lactantes y niños pequeños

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

Tabla 1: Programa de vacunación para lactantes y niños pequeños

Dosis	Dosis 1* [†]	Dosis 2 [†]	Dosis 3 [†]	Dosis 4 [‡]
Edad al recibir la dosis	2 meses	4 meses	6 meses	12 a 15 meses

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

[†] El intervalo recomendado entre dosis es de 4 a 8 semanas.

[‡] La cuarta dosis deberá administrarse de los 12 a 15 meses aproximadamente y con un intervalo mínimo de 2 meses después de la tercera dosis.

2.4 Programa de vacunación para niños no vacunados ≥ 7 meses

En los casos de niños mayores a las edades del programa de rutina para lactantes, que no han recibido Prevnar[®] o Prevnar 13, el siguiente programa de compensación deberá usarse para ponerlos al corriente:

Tabla 2: Programa de vacunación para niños no vacunados ≥ 7 meses

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

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

[†] Dos dosis con un intervalo mínimo de dos meses entre sí.

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

2.5 Programa de Prevnar 13 para niños previamente vacunados con Prevnar (serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F de *Streptococcus pneumoniae*)

Los niños que han recibido una o más dosis de Prevnar pueden completar la serie de inmunizaciones con Prevnar 13. Los niños de 15 meses a 5 años de edad que se consideran completamente inmunizados con Prevnar pueden recibir una dosis de Prevnar 13 a fin de provocar respuestas inmunitarias para los 6 serotipos adicionales. Esta dosis de compensación (suplementaria) de Prevnar 13 deberá administrarse con un intervalo mínimo de 8 semanas después de la dosis final de Prevnar. Las respuestas inmunitarias que induce este programa de Prevnar 13 pueden causar una disminución de las concentraciones de anticuerpos de los 6 serotipos adicionales (tipos 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A), en comparación con las concentraciones de

anticuerpos después de 4 dosis de Prevnar 13 (administradas a los 2, 4 y 6 meses, y entre los 12 y los 15 meses de edad).

3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES FARMACÉUTICAS

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

4 CONTRAINDICACIONES

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

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Manejo de reacciones alérgicas u otro tipo de reacciones adversas

Antes de administrar cualquier dosis, deben tomarse todas las precauciones necesarias para prevenir reacciones alérgicas u otras reacciones adversas. Esto incluye una revisión del historial de inmunizaciones del paciente para detectar la posibilidad de sensibilidad a la vacuna o a vacunas similares y reacciones adversas previas relacionadas con vacunas, para determinar la existencia de alguna contraindicación para la inmunización con Prevnar 13 y permitir una evaluación de los riesgos y los beneficios. Deberá tenerse siempre a la mano epinefrina y otros agentes adecuados para el control de reacciones alérgicas inmediatas, en caso de que se presente una reacción aguda anafiláctica después de la administración de la vacuna.

5.2 Limitaciones de eficacia de la vacuna

Es posible que Prevnar 13 no proteja a todas las personas que reciben la vacuna. Prevnar 13 no protege contra los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* que la vacuna no contiene ni contra los serotipos que no estén relacionados con aquellos que están en la vacuna. Tampoco protege contra otros microorganismos. Esta vacuna no trata infecciones activas.

Se espera que la protección contra las infecciones del oído sea menor a la que ofrece contra la enfermedad invasiva. Además, puesto que hay muchos organismos que causan otitis media, además de los 7 serotipos de *Streptococcus pneumoniae* incluidos en las indicaciones, es de esperarse que la protección contra todas las causas de otitis media sea más baja que contra la otitis media neumocócica causada por los 7 serotipos de la vacuna [ver Estudios clínicos (14.2)].

Se desconoce la duración de la protección a partir de la inmunización.

5.3 Alteración de la inmunocompetencia

No hay datos disponibles acerca de la seguridad y eficacia de Prevnar 13 cuando se administra a niños en grupos específicos de alto riesgo de contraer enfermedad neumocócica invasiva (p. ej., niños con disfunción esplénica congénita o adquirida, infectados por VIH, tumores malignos o síndrome nefrótico).

Los niños en estos grupos pueden presentar una disminución en la respuesta de los anticuerpos a la inmunización activa debido a una deficiencia en la respuesta inmunitaria. La vacunación en grupos de alto riesgo debe considerarse por separado para cada individuo [*Ver Interacciones farmacológicas (7.2)*]

El uso de la vacuna conjugada antineumocócica no reemplaza el uso de la vacuna antineumocócica de polisacáridos 23 valente (PPV23) en niños ≥ 24 meses de edad que padecen anemia falciforme, asplenia, infección por VIH, enfermedades crónicas o alguna otra forma de inmunodeficiencia.

5.4 Lactantes prematuros

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

6 REACCIONES ADVERSAS

Puesto que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones muy variadas, los índices de reacciones adversas que se observan en los ensayos de una vacuna no se pueden comparar directamente con los que se observan en los ensayos clínicos de otra vacuna y es posible que no reflejen los índices que se observan en los consultorios. Al igual que con cualquier otra vacuna, existe la posibilidad de que el uso extenso de Prevnar 13 pueda revelar reacciones adversas que no se hayan observado en los ensayos clínicos.

6.1 Experiencia en ensayos clínicos con Prevnar 13

La seguridad de Prevnar 13 fue evaluada en 13 ensayos clínicos, en los cuales 4729 lactantes y niños pequeños recibieron al menos una dosis de Prevnar 13 y una combinación de 2760 lactantes y niños pequeños recibieron al menos una dosis de Prevnar como control activo. Los datos de seguridad de las primeras tres dosis están disponibles para los trece estudios de lactantes; los datos de la cuarta dosis están disponibles para diez estudios y los datos del seguimiento seis meses después están disponibles para siete estudios. El programa de vacunación y las vacunas de administración simultánea que se utilizaron en estos ensayos con lactantes se adhirió a las recomendaciones específicas de los países y las prácticas clínicas locales. No hubo diferencias significativas en cuanto a las características demográficas de los grupos de vacunación. El estudio estaba compuesto por las siguientes proporciones raciales: el 84.0% de los sujetos eran blancos, el 6.0% negros o afroamericanos, el 5.8% asiáticos y el 3.8% pertenecían a “otra” raza (la mayoría de ellos eran producto de la mezcla de dos razas). El 52.3% de los sujetos eran lactantes varones.

Tres estudios en los EE. UU. evaluaron la seguridad de Prevnar 13 al administrarse simultáneamente con las vacunas pediátricas de rutina en dicho país, a los 2, 4 y 6 meses, y entre los 12 y los 15 meses de edad. Los episodios adversos solicitados a nivel local y sistémico fueron registrados diariamente por los padres y guardianes en un diario durante los 7 días consecutivos posteriores a cada vacunación. En el caso de episodios adversos no solicitados, se supervisó a los sujetos del estudio desde la administración de la primera dosis hasta un mes

después de la serie en los lactantes, y durante un mes después de la administración de la dosis en los niños pequeños. Durante la visita clínica para la cuarta dosis, se recopiló información sobre los episodios adversos graves y no solicitados, afecciones crónicas de salud recién diagnosticadas y hospitalizaciones —desde la consulta anterior hasta la visita clínica—; la misma información se recopiló también durante una entrevista telefónica con un guión programado, que se realizó 6 meses después de la cuarta dosis del estudio. También se recopiló información sobre episodios adversos graves durante todo el período del estudio. En términos generales, los datos de seguridad muestran una proporción similar de sujetos de Pevnar 13 y Pevnar al reportar episodios adversos graves. Una proporción similar de los sujetos que recibieron Pevnar 13 y Pevnar en estudios en los EE. UU. reportó reacciones adversas solicitadas tanto locales como sistémicas, además de episodios adversos no solicitados.

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

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

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

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

De los 6839 sujetos que recibieron por lo menos una dosis de Pevnar 13 en los ensayos clínicos que se llevaron a cabo a nivel mundial, se informó un episodio de reacción adversa de hipotonía-hiporespuesta (0.015%). De los 4204 sujetos que recibieron por lo menos una dosis de Pevnar en los ensayos clínicos que se llevaron a cabo a nivel mundial, se informaron tres episodios de reacciones adversas de hipotonía-hiporespuesta (0.071%). Los cuatro episodios ocurrieron en el mismo ensayo clínico en Brasil, en el que los sujetos recibieron una vacuna celular completa contra la tos ferina al mismo tiempo que Pevnar 13 o Pevnar.

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

Un total de 1907 sujetos recibieron por lo menos una dosis de Prevnar 13 y 701 sujetos recibieron por lo menos una dosis de Prevnar en los tres estudios realizados en los EE. UU. La mayoría de los sujetos eran blancos (77.3%), el 14.2% eran negros o afroamericanos y el 1.7% eran asiáticos; el 79.1% de los sujetos no provenían de origen hispano o latino, y el 14.6% eran hispanos o latinos. En general, el 53.6% de los sujetos eran lactantes varones.

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

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

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

* Diferencia con significancia estadística $p < 0.05$

^a Los datos provienen de tres estudios primarios de seguridad en los EE. UU. (el estudio fase II de lactantes en los EE.UU., el estudio fundamental de no inferioridad en los EE. UU. y el estudio de concordancia en los EE. UU.). Todos los lactantes recibieron inmunizaciones rutinarias de administración simultánea. Las vacunas de administración simultánea y las vacunas conjugadas antineumocócicas se administraron en diferentes extremidades.

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

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

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

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

^a Número de sujetos que reportaron "Sí" al menos un día o "No" todos los días.
^b Los datos provienen de tres estudios primarios de seguridad en los EE. UU. (el estudio fase II de lactantes en los EE.UU., el estudio fundamental de no inferioridad en los EE. UU. y el estudio de concordancia en los EE. UU.). Todos los lactantes recibieron inmunizaciones de administración simultánea rutinarias. Las vacunas simultáneas y las vacunas conjugadas antineumocócicas se administraron en diferentes extremidades.
^c Clasificación de fiebre: Leve (≥ 38 °C pero ≤ 39 °C), Moderada (> 39 °C pero ≤ 40 °C) y Grave (> 40 °C). No se calificó ningún otro episodio sistémico aparte de fiebre. Los padres notificaron el uso de medicamentos antipiréticos para tratar o prevenir síntomas en un 62 a un 75% de los sujetos después de alguna de las 4 dosis. No hubo diferencias estadísticas significativas entre los grupos de Prevnar 13 y Prevnar.

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

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

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

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

Evaluaciones de seguridad en los estudios de compensación

En un estudio de compensación para poner a los sujetos al día con el calendario de vacunación en Polonia, 354 niños (de 7 meses a 5 años de edad) recibieron por lo menos una dosis de

Pprevnar 13 y se les supervisó por temas de seguridad. Todos los sujetos en este estudio eran de raza blanca y no eran de origen hispano. En general, el 49.6% de los sujetos eran lactantes varones. La incidencia y gravedad de las reacciones adversas solicitadas, que ocurrieron durante los 4 días posteriores a cada dosis de Pprevnar 13, en niños de 7 meses a 5 años de edad que nunca habían recibido una vacuna antineumocócica, se muestran en las Tablas 5 y 6.

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

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

^a Según un estudio que se llevó a cabo en Polonia.

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

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

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

Reacción sistémica	7 a 11 meses			12 a 23 meses		24 a 5 años
	Dosis 1 N ^b =86-87 %	Dosis 2 N ^b =86-87 %	Dosis 3 N ^b =78-81 %	Dosis 1 N ^b =108 %	Dosis 2 N ^b =98-100 %	Dosis 1 N ^b =147-148 %
Fiebre ^c						
Leve	3.4	8.1	5.1	3.7	5.1	0.7
Moderada	1.2	2.3	1.3	0.9	0.0	0.7
Grave	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Disminución del apetito	19.5	17.2	17.5	22.2	25.5	16.3
Irritabilidad	24.1	34.5	24.7	30.6	34.0	14.3
Incremento de sueño	9.2	9.3	2.6	13.0	10.1	11.6
Disminución de sueño	24.1	18.4	15.0	19.4	20.4	6.8

^a El estudio se llevó a cabo en Polonia.
^b Número de sujetos que reportaron "Sí" al menos un día o "No" todos los días.
^c Clasificación de fiebre: Leve (≥ 38 °C pero ≤ 39 °C), Moderada (> 39 °C pero ≤ 40 °C) y Grave (> 40 °C). No se calificó ningún otro episodio sistémico aparte de fiebre.

Un estudio en los EE. UU. evaluó el uso de Prevnar 13 en niños previamente inmunizados con Prevnar. En este ensayo de etiqueta abierta, 284 niños saludables en edades de 15 a 59 meses, a los que se había vacunado anteriormente con un mínimo de 3 dosis de Prevnar, recibieron 1 ó 2 dosis de Prevnar 13. Los niños en edades de 15 a 23 meses (grupo 1) recibieron 2 dosis y los niños en edades de 24 a 59 meses (grupo 2) recibieron 1 dosis. La mayoría de los sujetos eran blancos (75.0%), el 15.8% eran negros o afroamericanos y el 1.6% eran asiáticos; el 86.6% de los sujetos no eran de origen hispano o latino, y el 13.4% eran hispanos o latinos. En general, el 54.0% de los sujetos eran lactantes varones.

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

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

	15 a 23 meses ^a		24 meses a 59 meses ^b
Reacción local calificada	1 dosis de Pevnar 13 3 dosis previas de Pevnar N ^c =28-32 %	1 dosis de Pevnar 13 4 dosis previas de Pevnar N ^c =62-76 %	1 dosis de Pevnar 13 3 ó 4 dosis previas de Pevnar N ^c =138-155 %
Enrojecimiento^d			
Cualquiera	46.9	36.6	34.9
Leve	31.0	31.4	31.5
Moderada	22.6	7.9	9.9
Grave	0.0	0.0	0.0
Hinchazón^d			
Cualquiera	35.5	21.2	22.2
Leve	26.7	18.8	20.3
Moderada	13.8	7.7	5.7
Grave	0.0	0.0	0.0
Sensibilidad			
Cualquiera	53.1	50.0	61.9
Interfiere con el movimiento de extremidades	10.3	6.3	10.6
^a No se muestran los datos de la segunda dosis. ^b Los datos de este grupo etario aparecen como un solo resultado, ya que el 95% de los niños recibieron 4 dosis de Pevnar antes de inscribirse. ^c Número de sujetos que reportaron "Sí" al menos un día o "No" todos los días. ^d Se midieron los diámetros en unidades de plicómetro con números enteros del 1 al 14 o más de 14. Una unidad de plicómetro = 0.5 cm. Las medidas se redondearon al número entero más cercano. La intensidad de enrojecimiento e hinchazón fue caracterizada como Leve (0.5 a 2.0 cm), Moderada (2.5 a 7.0 cm) o Grave (>7.0 cm).			

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

	15 a 23 meses ^a		24 meses a 59 meses ^b
Reacción sistémica	1 dosis de Prevnar 13 3 dosis previas de Prevnar N ^c =28-33 %	1 dosis de Prevnar 13 4 dosis previas de Prevnar N ^c =62-75 %	1 dosis de Prevnar 13 3 ó 4 dosis previas de Prevnar N ^c =138-151 %
Fiebre ^d			
Leve	10.7	18.8	5.1
Moderada	7.1	3.2	0.7
Grave	0.0	0.0	0.7
Disminución del apetito	56.7	36.2	24.8
Irritabilidad	66.7	57.3	39.7
Incremento de sueño	30.0	33.8	15.9
Disminución de sueño	22.6	22.7	14.0

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

6.2 Experiencia en ensayos clínicos con Prevnar

La experiencia en seguridad con Prevnar es pertinente para Prevnar 13 puesto que ambas vacunas contienen componentes en común.

Generalmente, las reacciones adversas que se notifican en los ensayos clínicos con Prevnar 13 también se presentaron en los ensayos clínicos con Prevnar.

En términos generales, la seguridad de Prevnar se evaluó en un total de cinco estudios clínicos en los EE. UU., en los cuales 18 168 lactantes y niños recibieron un total de 58 699 dosis de la vacuna a los 2, 4 y 6 meses, y entre los 12 y los 15 meses de edad.

Los episodios adversos que se notificaron durante los ensayos clínicos con Prevnar incluyen:

Bronquiolitis, ITU, gastroenteritis aguda, asma, aspiración, contención de la respiración, gripe (influenza), herniorrafia inguinocrural, síndrome viral, infección de las vías respiratorias altas, crup, candidiasis bucofaringea, sibilancias, ahogo, conjuntivitis, faringitis, cólicos, colitis, insuficiencia cardiaca congestiva, roséola y septicemia.

6.3 Experiencia después de la comercialización de Prevnar 13

Se han informado las siguientes reacciones adversas mediante observación pasiva desde el momento de la introducción de Prevnar 13 al mercado. Puesto que la información de estos episodios proviene de notificaciones voluntarias de una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular con precisión la frecuencia con la que ocurren o establecer una relación causal con la vacuna.

Afecciones en el punto de administración: Dermatitis en el punto de vacunación, prurito en el punto de vacunación, urticaria en el punto de vacunación.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: Linfadenopatía localizada en la zona del punto de inyección.

Trastornos del sistema inmunitario: Reacciones anafilácticas o anafilactoideas, incluso choque.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: Edema angioneurótico, eritema multiforme.

Respiratorio: Apnea

6.4 Experiencia después de la comercialización de Prevnar

Se evaluó la seguridad de Prevnar al administrarse de manera simultánea con otras vacunas como parte de la atención médica de rutina en un estudio observacional de 3 años de duración en el centro Northern California Kaiser Permanente (NCKP), en el que 65 927 niños recibieron 3 dosis de Prevnar en su primer año de vida. Los análisis de los resultados principales de seguridad incluyeron una evaluación de episodios adversos predefinidos en relación temporal con la inmunización. Se compararon los índices de episodios adversos que ocurrieron en diversos períodos posteriores a la vacunación (p. ej., 0 a 2, 0 a 7, 0 a 14 y 0 a 30 días) con los índices de episodios que ocurrieron en un margen de tiempo de control (p. ej., 31 a 60 días). Los análisis de los resultados secundarios de seguridad incluyeron comparaciones con una población histórica de control con lactantes (1995 a 1996, N=40 223) antes de la introducción de Prevnar. Además, el estudio incluyó un amplio seguimiento de los sujetos que se inscribieron inicialmente en el ensayo clínico de eficacia en NCKP (N=37 866).

Los análisis de resultados principales de seguridad no demostraron alto riesgo continuo del uso de servicios médicos para casos de crup, gastroenteritis, reacciones alérgicas, convulsiones, diagnósticos de sibilancias o contención de respiración para ninguna de las dosis, entornos de atención médica o varios márgenes de tiempo. Como ocurrió en los ensayos previos al otorgamiento de la licencia, hubo una relación de fiebre con la administración de Prevnar. En los análisis de resultados secundarios de seguridad, el riesgo relativo ajustado de hospitalización por enfermedades reactivas de las vías respiratorias fue del 1.23 (IC del 95%: 1.11, 1.35). No se pudieron controlar los factores potenciales de confusión, tales como las diferencias en vacunas administradas de forma simultánea, variaciones anuales en infecciones respiratorias, o tendencias seculares en la incidencia de enfermedades reactivas de las vías respiratorias. Los seguimientos prolongados de sujetos inscritos inicialmente en el ensayo de eficacia de NCKP no revelaron ningún incremento en el riesgo de enfermedades reactivas de

las vías respiratorias entre los sujetos que recibieron Prevnar. En general, los resultados del estudio apoyan el perfil de seguridad de Prevnar descrito anteriormente.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Inmunizaciones de administración simultánea

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

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

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

7.2 Terapias inmunosupresoras

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

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Categoría de embarazo C

No se han llevado a cabo estudios de reproducción animal con Prevnar 13. También se desconoce si Prevnar 13 puede causar daños al feto al administrarse en mujeres embarazadas o si puede afectar la capacidad reproductiva.

8.4 Uso pediátrico

No se han determinado los niveles de seguridad y eficacia de Prevnar 13 en niños menores de 6 semanas ni después de cumplir 6 años de edad. Prevnar 13 no está aprobado para usarse en niños en estos grupos etarios [*ver Dosis y administración (2)*].

No se han estudiado específicamente las respuestas inmunitarias provocadas por Prevnar 13 en lactantes prematuros.

8.5 Uso geriátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Pevnar 13 en poblaciones geriátricas.

Pevnar 13 no se debe utilizar como sustituto de la vacuna antineumocócica de polisacáridos 23 valente (PPV23) en poblaciones geriátricas.

10 SOBREDOSIS

La sobredosis con Pevnar 13 es poco probable debido a su presentación en jeringa precargada. Sin embargo, ha habido casos de sobredosis con Pevnar 13 definidos como dosis administradas a intervalos de tiempo menores a los recomendados entre dosis. En general, los episodios adversos que se notifican como sobredosis son congruentes con aquellos que se han notificado con dosis administradas según los programas de vacunación recomendados para Pevnar 13.

11 DESCRIPCIÓN

Pevnar 13 (Vacuna conjugada antineumocócica 13 valente [Proteína diftérica CRM₁₉₇]) es una suspensión estéril de los sacáridos de los antígenos capsulares de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F de *Streptococcus pneumoniae*, ligados individualmente a la proteína diftérica no tóxica CRM₁₉₇. Cada serotipo se cultiva en caldo de peptona de soya. Los polisacáridos individuales se purifican a través de centrifugación, precipitación, ultrafiltración y cromatografía en columna. Los polisacáridos se activan químicamente para obtener sacáridos, los cuales se conjugan directamente mediante aminación reductora con el portador de la proteína CRM₁₉₇ a fin de formar el glicoconjugado. La proteína CRM₁₉₇ es una variante no tóxica de la toxina diftérica aislada de cultivos de la cepa C7 (β197) de *Corynebacterium diphtheriae* cultivada en un medio a base de ácidos casamino y extracto de levadura. La proteína CRM₁₉₇ se purifica a través de ultrafiltración, precipitación de sulfato de amonio y cromatografía de intercambio de iones. Los glicoconjugados individuales se purifican por ultrafiltración y cromatografía en columna y se analizan para determinar la proporción de sacáridos y proteína, tamaño molecular, sacáridos libres y proteína libre.

Los glicoconjugados individuales se combinan para formular Pevnar 13. La potencia de la vacuna formulada se determina mediante la cuantificación de cada uno de los antígenos sacáridos y la proporción de sacáridos y proteína en los glicoconjugados individuales. Cada dosis de 0.5 mL de la vacuna contiene una formulación aproximada de 2.2 µg de cada uno de los sacáridos de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F de *Streptococcus pneumoniae*; 4.4 µg de sacárido 6B; 34 µg de proteína portadora CRM₁₉₇; 100 µg de polisorbato 80; 295 µg de amortiguador de succinato y 125 µg de aluminio como aditivo de fosfato aluminico.

La cubierta de la aguja y el émbolo de caucho de la jeringa precargada no contienen látex.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Se utilizó una concentración en suero de 0.35 µg/mL de anticuerpo antipolisacárido capsular medida un mes después de la administración de la tercera dosis como concentración única de

referencia del anticuerpo, a fin de estimar la eficacia de Pevnar 13 contra la enfermedad neumocócica invasiva. El análisis utilizado para realizar esta determinación fue el análisis ELISA estandarizado, que incluye la preabsorción de los sueros contenidos en la prueba con polisacárido neumocócico C y polisacárido del serotipo 22F a fin de reducir la reactividad no específica de fondo. El valor único de referencia del anticuerpo se basa en cálculos de eficacia conjunta provenientes de tres ensayos de eficacia controlados con placebo sobre la enfermedad neumocócica invasiva, ya sea con Pevnar o con la vacuna conjugada antineumocócica 9 valente de polisacáridos CRM₁₉₇ bajo investigación. Esta concentración de referencia corresponde a una población individual y no puede utilizarse para predecir la protección contra la enfermedad neumocócica invasiva en casos individuales. También se evaluaron los anticuerpos funcionales provocados por la vacuna (cuantificados por medio de análisis opsonofagocítico [*opsonophagocytic assay*, OPA]).

12.1 Mecanismo de acción

Los linfocitos B producen anticuerpos en respuesta al estímulo antigénico a través del uso de mecanismos T dependientes y T independientes. Pevnar 13, compuesto de polisacáridos conjugados con una proteína portadora, provoca la respuesta inmunitaria del linfocito T dependiente. Las proteínas portadoras específicas de los linfocitos T proporcionan las señales necesarias para la maduración de respuesta y generación de memoria de los linfocitos B. Este tipo de respuesta induce la memoria inmunitaria y provoca respuestas de refuerzo cuando los lactantes y niños pequeños vuelven a entrar en contacto con polisacáridos neumocócicos.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, disfunción de fertilidad

No se ha evaluado el potencial carcinogénico o mutagénico, ni la deficiencia en fertilidad de Pevnar 13.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Datos de eficacia de Pevnar

Enfermedad neumocócica invasiva

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

y del 93.9% en el análisis por intención de tratar (IC del 95%: del 82.7% al 99.9% y del 79.6% al 98.5%, respectivamente).

Otitis media aguda (OMA)

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

El ensayo Finlandés de Otitis Media (FinOM) es un estudio aleatorizado, doblemente ciego en el cual 1662 lactantes fueron seleccionados al azar a fin de recibir Prevnar o una vacuna de control: Recombivax HB (vacuna para hepatitis B (Recombinante) [Hep B]) aplicada a los 2, 4 y 6 meses, y entre los 12 y los 15 meses de edad. En este estudio, que se realizó entre diciembre de 1995 y marzo de 1999, se pidió a los padres de los participantes que llevaran a sus niños a las clínicas del estudio si presentaban infecciones respiratorias o síntomas que indicaran la presencia de otitis media aguda (OMA). Si se diagnosticaba OMA, se realizaba una timpanocentesis y un cultivo del líquido del oído medio. Si *S. pneumoniae* se aislaba, se realizaba una serotipificación; el criterio de valoración primario era la eficacia contra episodios de OMA causados por los serotipos de la vacuna en la población por protocolo. En el ensayo de NCKP, se evaluó la eficacia de Prevnar contra la otitis media desde el inicio del ensayo en octubre de 1995 hasta abril de 1998. Los análisis de otitis media incluyen 34 146 lactantes seleccionados al azar para recibir: Prevnar (N=17 070) o la vacuna de control (N=17 076), a los 2, 4 y 6 meses y entre los 12 a los 15 meses de edad. En este ensayo, no se llevó a cabo ninguna timpanocentesis y no hubo una definición estándar de otitis media para uso de los médicos participantes en el estudio. El criterio de valoración primario de otitis media era la eficacia contra todos los episodios de otitis media en la población por protocolo.

La eficacia de la vacuna contra episodios de OMA debido a los serotipos de la vacuna evaluados en el estudio finlandés fue del 57% (IC del 95%: del 44% al 67%) en la población por protocolo y del 54% (IC del 95%: del 41% al 64%) en la población por intención de tratar. La eficacia de la vacuna contra episodios de OMA debido a los serotipos relacionados con la vacuna (6A, 9N, 18B, 19A y 23A), también evaluados en el estudio finlandés, fue del 51% (IC del 95%: 27, 67) en la población por protocolo y del 44% (IC del 95%: 20, 62) en la población por intención de tratar. Hubo un incremento sin significancia en los episodios de OMA provocados por serotipos no relacionados con la vacuna en el análisis de la población por protocolo, en comparación con los niños que recibieron la vacuna de control, lo cual aparenta indicar que los niños que recibieron Prevnar corrían un riesgo mayor de contraer otitis media provocada por serotipos neumocócicos sin representación en la vacuna. Sin embargo, la vacunación con Prevnar redujo los episodios de otitis media neumocócica en general. En el estudio realizado en NCKP, en el cual el criterio de valoración consistía de todos los episodios de otitis media independientemente de la etiología, la eficacia de la vacuna fue del 7% (IC del 95%: del 4% al 10%) y del 6% (IC del 95%: del 4% al 9%), respectivamente, en los análisis de la población por protocolo y por intención de tratar. También se evaluaron varios criterios de valoración adicionales de otitis media en los dos estudios.

La OMA recurrente, definida como 3 episodios en 6 meses o 4 episodios en 12 meses, se redujo en un 9% tanto en la población por protocolo como en la población por intención de tratar (IC del 95%: del 3% al 15% en el análisis de la población por protocolo e IC del 95%: del 4% al 14% en el análisis por intención de tratar) en el ensayo de NCKP; se observó una tendencia similar en el estudio finlandés. El estudio de NCKP demostró también una reducción del 20% (IC del 95%: 2, 35) en la ubicación de los tubos de timpanostomía en la población por protocolo y una reducción del 21% (IC del 95%: 4, 34) en la población por intención de tratar. Los datos del estudio de NCKP, acumulados a lo largo de un extenso período de seguimiento hasta el 20 de abril de 1999, que incluyen un total de 37 866 niños (18 925 en el grupo de Pevnar y 18 941 en el grupo de control de MnCC), dieron como resultado proyecciones de eficacia contra la otitis media similares para todos los criterios de valoración.

14.2 Evaluación de eficacia de Pevnar 13

La eficacia de Pevnar 13 contra la enfermedad neumocócica invasiva se dedujo de estudios comparativos de Pevnar, una vacuna antineumocócica conjugada 7 valente bajo licencia en EE. UU., en los que Pevnar 13 provocó respuestas inmunitarias en función de la unión de anticuerpos antipolisacáridos y anticuerpos funcionales cuantificados por análisis opsonofagocítico (OPA). Estos estudios fueron diseñados para evaluar la no inferioridad inmunitaria de Pevnar 13 ante Pevnar.

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

El estudio fundamental de no inferioridad realizado en EE. UU. fue un ensayo aleatorizado, doblemente ciego y con control activo, en el que se asignó al azar Pevnar 13 o Pevnar a lactantes de 2 meses de edad en una proporción de 1:1. Los 2 grupos de vacuna estaban equilibrados adecuadamente en cuanto a raza, etnia, edad y peso al momento de la inscripción. La mayoría de los sujetos eran de raza blanca (69.1%), el 19.6% eran negros o afroamericanos, y el 2.4% eran asiáticos; el 82.1% de los sujetos no eran de origen hispano o latino, y el 17.3% eran hispanos o latinos. En general, el 54.0% de los sujetos eran lactantes varones.

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

Respuestas inmunitarias antineumocócicas después de tres dosis

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

El porcentaje de lactantes con concentraciones del anticuerpo IgG antipolisacárido capsular neumocócico ≥ 0.35 $\mu\text{g/mL}$ un mes después de la tercera dosis aparece a continuación (Tabla 9).

Tabla 9: Porcentaje de sujetos con concentraciones de anticuerpo anti-capsular ≥ 0.35 $\mu\text{g/mL}$ un mes después de la tercera dosis; estudio fundamental de no inferioridad en EE. UU.*†

Serotipo	Prevnar 13 N=249-252 (95% CI)	Prevnar N=250-252 (IC del 95%)	Diferencia en % de sujetos que respondieron (95% CI)
Serotipos en Prevnar			
4	94.4 (90.9, 96.9)	98.0 (95.4, 99.4)	-3.6 (-7.3, -0.1)
6B	87.3 (82.5, 91.1)	92.8 (88.9, 95.7)	-5.5 (-10.9, -0.1)
9V	90.5 (86.2, 93.8)	98.4 (96.0, 99.6)	-7.9 (-12.4, -4.0)
14	97.6 (94.9, 99.1)	97.2 (94.4, 98.9)	0.4 (-2.7, 3.5)
18C	96.8 (93.8, 98.6)	98.4 (96.0, 99.6)	-1.6 (-4.7, 1.2)
19F	98.0 (95.4, 99.4)	97.6 (99.4, 99.1)	0.4 (-2.4, 3.4)
23F	90.5 (86.2, 93.8)	94.0 (90.4, 96.6)	-3.6 (-8.5, 1.2)
Serotipos adicionales^{††}			
1	95.6 (92.3, 97.8)	††	2.8 (-1.3, 7.2)
3	63.5 (57.1, 69.4)	††	-29.3 (-36.2, -22.4)
5	89.7 (85.2, 93.1)	††	-3.1 (-8.3, 1.9)
6A	96.0 (92.8, 98.1)	††	3.2 (-0.8, 7.6)
7F	98.4 (96.0, 99.6)	††	5.6 (1.9, 9.7)
19A	98.4 (96.0, 99.6)	††	5.6 (1.9, 9.7)

* Se obtuvo no inferioridad cuando el límite más bajo del IC del 95% en la diferencia entre los grupos (Prevnar 13 menos Prevnar) fue mayor de -10%.

† Medición de anticuerpos mediante análisis ELISA estandarizado, el cual incluye la preabsorción de los sueros contenidos en la prueba con polisacárido neumocócico C y polisacárido del serotipo 22F a fin de reducir la reactividad no específica de fondo.

†† La comparación para los 6 serotipos adicionales se realizó con la respuesta más baja de los 7 serotipos comunes en los sujetos que recibieron Prevnar: el serotipo 6B para este análisis en particular (92.8%; IC del 95%: 88.9, 95.7).

Se provocaron respuestas de anticuerpos funcionales cuantificados por análisis opsonofagocítico (OPA) para los 13 serotipos, tal como se muestra en la Tabla 10.

Tabla 10: Media geométrica de títulos antineumocócicos OPA un mes después de la administración de la tercera dosis en población con inmunogenia evaluable; estudio fundamental de no inferioridad en EE. UU.*

Serotipo	Prevnar 13 N=91-94 (95% CI)	Prevnar N=89-94 (95% CI)
Serotipos en Prevnar		
4	359 (276, 468)	536 (421, 681)
6B	1 055 (817, 1361)	1 514 (1207, 1899)
9V	4 035 (2 933, 5553)	3 259 (2288, 4641)
14	1 240 (935, 1646)	1 481 (1133, 1934)
18C	276 (210, 361)	376 (292, 484)
19F	54 (40, 74)	45 (34, 60)
23F	791 (605, 1034)	924 (709, 1204)
Serotipos adicionales		
1	52 (39, 69)	4 (4, 5)
3	121 (92, 158)	7 (5, 9)
5	91 (67, 123)	4 (4, 4)
6A	980 (783, 1226)	100 (66, 152)
7F	9 494 (7339, 12281)	128 (80, 206)
19A	152 (105, 220)	7 (5, 9)
* El análisis OPA (actividad opsonofagocítica) mide la capacidad de los sueros inmunitarios, en combinación con el complemento, para propiciar la captación y eliminación de <i>S. pneumoniae</i> por parte de los fagocitos.		

Respuestas inmunitarias antineumocócicas después de cuatro dosis

En el estudio fundamental de no inferioridad en los EE. UU., las concentraciones de anticuerpos después de la administración de la cuarta dosis fueron mayores para los 13 serotipos, en comparación con las concentraciones que se obtuvieron después de la tercera dosis. El criterio de no inferioridad para la media geométrica de las concentraciones de antipolisacárido capsular neumocócico después de 4 dosis se obtuvo para 12 de los 13 serotipos neumocócicos. No se logró obtener el criterio de no inferioridad en la respuesta al serotipo 3 (Tabla 11).

Tabla 11: Media geométrica de las concentraciones de IgG antineumocócico ($\mu\text{g/mL}$) un mes después de la cuarta dosis; estudio fundamental de no inferioridad realizado en EE. UU.†**

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

Después de la cuarta dosis, la respuesta funcional de anticuerpos cuantificados por análisis opsonofagocítico (OPA) para cada serotipo presentó resultados cuantitativos mayores en comparación con la respuesta que se obtuvo después de la tercera dosis (Tabla 12).

Tabla 12: Media geométrica de títulos antineumocócicos OPA un mes después de la cuarta dosis en población de niños pequeños con inmunogenia evaluable; estudio fundamental de no inferioridad en EE. UU.*

Serotipo	Prevnar 13 N=88-92 (95% CI)	Prevnar N=92-96 (95% CI)
Serotipos en Prevnar		
4	1180 (847, 1643)	1492 (1114, 1999)
6B	3100 (2337, 4111)	4066 (3243, 5098)
9V	11856 (8810, 15955)	18032 (14125, 23021)
14	2002 (1453, 2760)	2366 (1871, 2992)
18C	993 (754, 1308)	1722 (1327, 2236)
19F	200 276	167 (121, 230)
23F	2723 (1961, 3782)	4982 (3886, 6387)
Serotipos adicionales		
1	164 (114, 237)	5 (4, 6)
3	380 (300, 482)	12 (9, 16)
5	300 (229, 393)	5 (4, 6)
6A	2242 (1707, 2945)	539 (375, 774)
7F	11629 (9054, 14938)	268 (165, 436)
19A	1024 (774, 1355)	29 (19, 44)
* El análisis OPA (actividad opsonofagocítica) mide la capacidad de los sueros inmunitarios, en combinación con el complemento, para propiciar la captación y eliminación de <i>S. pneumoniae</i> por parte de los fagocitos.		

Administración simultánea con otras vacunas

Se evaluó la administración simultánea de las vacunas de rutina en EE. UU. [ver *Interacciones farmacológicas (7.1)*] con Prevnar 13 en dos estudios: el estudio fundamental de no inferioridad de los EE. UU. [ver *Estudios clínicos (14.2)*, *Respuestas inmunitarias antineumocócicas después de tres dosis*] y el estudio de concordancia de lote, también realizado en los EE. UU. En el estudio de concordancia de lote, se seleccionó a los sujetos al azar y se les asignó en grupos para recibir uno de tres lotes de Prevnar 13 o Prevnar en una proporción de 2:2:2:1. El número total de lactantes vacunados fue de 663 (estudio de no inferioridad en EE. UU.) y 1699 (estudio de concordancia de lote en EE. UU.). Se compararon las respuestas inmunitarias con los antígenos en vacunas administradas simultáneamente en lactantes que recibieron Prevnar y Prevnar 13. Las respuestas a los antígenos de toxoide diftérico; el toxoide tetánico; tos ferina; poliomielitis tipos 1, 2 y 3; hepatitis B; PRP-T; PRP-OMP; sarampión y varicela en sujetos que recibieron Prevnar 13 fueron similares a las de los sujetos que recibieron Prevnar. A raíz de la escasez de datos, las respuestas a los antígenos de paperas (parotiditis) y rubeola en los sujetos que recibieron Prevnar 13 fueron similares a las de los sujetos que recibieron Prevnar.

Lactantes mayores y niños sin vacunación previa

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

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

Serotipo	3 dosis de Pevnar 13 7 a 11 meses N=83-84 (95% CI)	2 dosis de Pevnar 13 12 a 23 meses N=104-110 (95% CI)	1 dosis de Pevnar 13 24 meses a 5 años N=135-152 (95% CI)
1	2.88 (2.44, 3.39)	2.74 (2.37, 3.16)	1.78 (1.52, 2.08)
3	1.94 (1.68, 2.24)	1.86 (1.60, 2.15)	1.42 (1.23, 1.64)
4	3.63 (3.11, 4.23)	4.28 (3.78, 4.86)	3.37 (2.95, 3.85)
5	2.85 (2.34, 3.46)	2.16 (1.89, 2.47)	2.33 (2.05, 2.64)
6A	3.72 (3.12, 4.45)	2.62 (2.25, 3.06)	2.96 (2.52, 3.47)
6B	4.77 (3.90, 5.84)	3.38 (2.81, 4.06)	3.41 (2.80, 4.16)
7F	5.30 (4.54, 6.18)	5.99 (5.40, 6.65)	4.92 (4.26, 5.68)
9V	2.56 (2.21, 2.96)	3.08 (2.69, 3.53)	2.67 (2.32, 3.07)
14	8.04 (6.95, 9.30)	6.45 (5.48, 7.59)	2.24 (1.71, 2.93)
18C	2.77 (2.39, 3.23)	3.71 (3.29, 7.19)	2.56 (2.17, 3.03)
19A	4.77 (4.28, 5.33)	4.94 (4.31, 5.65)	6.03 (5.22, 6.97)
19F	2.88 (2.35, 3.54)	3.07 (2.68, 3.51)	2.53 (2.14, 2.99)
23F	2.16 (1.82, 2.55)	1.98 (1.64, 2.39)	1.55 (1.31, 1.85)

Niños previamente vacunados con Pevnar

En un estudio clínico descriptivo de etiqueta abierta realizado en EE. UU., los niños previamente vacunados con 3 ó 4 dosis de Pevnar recibieron 2 dosis de Pevnar 13 (niños en edades de 15 a 23 meses) o 1 dosis de Pevnar 13 (niños en edades de 24 a 59 meses). Los datos después de una dosis de Pevnar 13 en niños de 24 a 59 meses de edad aparecen en la Tabla 14.

Tabla 14: Media geométrica de las concentraciones (µg/ml) de anticuerpo IgC antipolisacárido capsular neumocócico un mes después de la administración de una dosis de compensación de Prevnar 13 en niños de 24 a 59 meses con 3 ó 4 dosis previas de Prevnar; estudio de compensación en EE. UU.

Serotipo	1 dosis de Prevnar 13 24 a 59 meses N=173-175 (95% CI)
1	2.43 (2.15, 2.75)
3	1.38 (1.17, 1.61)
5	2.13 (1.89, 2.41)
6A	12.96 (11.04, 15.21)
7F	4.22 (3.74, 4.77)
19A	14.18 (12.37, 16.25)

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANEJO

Jeringa precargada, 1 dosis (10 unidades por paquete), NDC 005-1971-02.

Manténgase en refrigeración de +2 °C a +8 °C (36 °F a 46 °F) de temperatura.

La cubierta de la aguja y el émbolo de caucho de la jeringa precargada no contienen látex.

No congelar. Desechar si la vacuna ha sido congelada.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

17.1 Beneficios y riesgos potenciales

Antes de la administración de esta vacuna, el profesional médico deberá informar a uno de los padres, al tutor u otro adulto responsable sobre los beneficios y riesgos potenciales para el paciente [*ver Advertencias y precauciones (5) y Reacciones adversas (6)*], así como la importancia de completar la serie de inmunizaciones, a menos que existan contraindicaciones.

17.2 Reacciones adversas

Se debe indicar a los padres, tutores u otros adultos responsables que notifiquen toda sospecha de reacciones adversas a un profesional médico.



Distributed by

Wyeth Pharmaceuticals Inc

A subsidiary of Pfizer Inc, Philadelphia, PA 19101

Fabricado por Wyeth Pharmaceuticals Inc., una filial de Pfizer Inc,
Philadelphia, PA 19101

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

LAB-0469-2.0

Revisado en abril de 2011

Código CPT 90670