



DISPOSICIÓN N°

3848

BUENOS AIRES, **24 ABR. 2017**

VISTO el Expediente N° 1-47-15345-16-1 del Registro de la ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L. solicita la autorización de nuevos prospectos para la Especialidad Medicinal denominada: PREVENAR 13 / VACUNA NEUMOCOCICA CONJUGADA 13 VALENTE, forma farmacéutica: SUSPENSION INYECTABLE, autorizada por Certificado N° 55.413.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición N° 6077/97.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463, Decreto N° 150/92.

Que a fojas 313 a 314 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.





Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3848

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1.490/92 y 101 de fecha de 16 de diciembre del 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma PFIZER S.R.L. los nuevos prospectos presentados para la Especialidad Medicinal denominada PREVENAR 13 / VACUNA NEUMOCOCICA CONJUGADA 13 VALENTE, forma farmacéutica: SUSPENSION INYECTABLE, autorizada por Certificado N° 55.413.

ARTICULO 2º.- Acéptese el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.413 en los términos de la Disposición N° 6077/97.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición conjuntamente con los prospectos y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-15345-16-1

DISPOSICIÓN N°

mdg

3848

-2-


Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición **3848** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de la Especialidad Medicinal N° 55.413 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PFIZER S.R.L. del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial/ Genérico/s: PREVENAR 13 / VACUNA NEUMOCOCICA CONJUGADA 13 VALENTE

Forma farmacéutica: SUSPENSIÓN INYECTABLE

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1021/10

Tramitado por expediente N° 1-47-3498-09-7

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	DATO AUTORIZADO
PROSPECTOS	Anexo de Disposición N° 5278/16	A fojas 96 a 221, desglosándose las fojas 96 a 137.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al Certificado de Autorización antes mencionado.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma PFIZER S.R.L., titular del Certificado de Autorización N° 55.413 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de..... **24 ABR. 2017.**

Expediente N° 1-47-15345-16-1

DISPOSICION N°

3848


Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

ORIGINAL

3848 96

24 JUL 2017

2017

Página 1 de 42

Proyecto de prospecto

PREVENAR 13

Prevenar 13
Vacuna Neumocócica Conjugada 13 - Valente
(Proteína Diftérica CRM₁₉₇)
Suspensión Inyectable
Venta Bajo Receta

**Exclusivamente para uso
Intramuscular**

COMPOSICION

Cada dosis de 0,5 ml está formulada para contener 2,2 µg de sacáridos neumocócicos serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F y 4,4 µg de serotipo 6B, conjugados con aproximadamente 32 µg de la proteína CRM₁₉₇. Fosfato de aluminio, cloruro de sodio, ácido succínico, polisorbato 80, agua c.s.

No contiene conservantes

Descripción

La vacuna antineumocócica conjugada 13 valente es una suspensión estéril de 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* conjugados individualmente por aminación reductiva a la proteína diftérica atóxica CRM₁₉₇. Los polisacáridos se activan químicamente y luego se unen en forma covalente a la proteína transportadora CRM₁₉₇ para formar el glicoconjugado.

Se mezclan los conjugados individuales y luego se agrega polisorbato 80 y fosfato de aluminio para formular la vacuna. La potencia de la vacuna se determina por la cantidad de antígenos sacáridos y la relación de sacárido a proteína en cada glicoconjugado.

ACCION TERAPEUTICA

Vacuna conjugada neumocócica.
Código ATC: J07AL

INDICACIONES

Lactantes, niños y adolescentes

Prevenar 13 está indicada para la prevención de enfermedades invasivas, neumonía y otitis media aguda provocadas por *S. pneumoniae* de los serotipos contenidos en la vacuna (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F), en lactantes, niños y adolescentes de 6 semanas a 17 años de edad.

Adultos de 18 años hasta 49 años de edad

Inmunización activa para la prevención de la enfermedad invasiva y neumonía causadas por *Streptococcus pneumoniae* en adultos de ≥18 años hasta 49 años de edad que se encuentren en condiciones de riesgo de sufrir enfermedad por neumococo.

Los factores de riesgo son:

Grupo 1: Alto riesgo de enfermedad neumocócica invasiva

Anemia drepanocítica

Asplenia funcional o anatómica

LLD_Arg_EuSpc_13Jul2016_v1


María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

Proyecto de prospecto

PREVENAR 13

Página 2 de 42

Neoplasias hematológicas y tumores de órganos sólidos
Infección por VIH-SIDA
Trasplantados de órgano sólido o de medula ósea
Tratamiento con corticosteroides a dosis inmunosupresoras
Fístula de líquido cefalorraquídeo
Implantes cocleares

Grupo 2: En riesgo de enfermedad neumocócica invasiva
Enfermedad pulmonar crónica
Enfermedad cardiovascular crónica
Síndrome nefrótico
Insuficiencia renal crónica
Hepatopatías crónicas
Alcoholismo
Diabetes mellitus
Tabaquismo

Adultos de 50 años de edad o mayores

En adultos de 50 años de edad o mayores, Prevenar 13 está indicada para la inmunización activa para la prevención de neumonía y enfermedad invasiva provocadas por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F de *Streptococcus pneumoniae*.

Limitaciones del uso y de la eficacia de Prevenar 13

Prevenar 13 no brindará protección contra la enfermedad provocada por los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* que no estén incluidos en la vacuna.

La eficacia de Prevenar 13 administrada menos de 5 años después que la vacuna neumocócica polisacáridica 23-valente (PPSV23) no se conoce. (Ver Estudios clínicos de inmunogenicidad de Prevenar 13 en adultos).

ACCION FARMACOLOGICA

Mecanismo de acción

Prevenar 13 contiene los 7 polisacáridos capsulares de neumococos contenidos en la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) y el agregado de 6 polisacáridos más (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A) conjugados todos a la proteína transportadora CRM₁₉₇. Los linfocitos B producen anticuerpos en respuesta a la estimulación antigénica a través de los mecanismos T-dependiente y T-independiente. La respuesta inmunitaria a la mayoría de los antígenos es T-dependiente e involucra la colaboración de los linfocitos T CD4+ y los linfocitos B, que reconocen al antígeno cuando está unido. Los linfocitos T CD4+ (linfocitos T colaboradores) suministran señales a los linfocitos B directamente a través de interacciones proteicas en la superficie celular e indirectamente a través de la liberación de citoquinas. Estas señales ocasionan la proliferación y diferenciación de las células B y la producción de anticuerpos de alta afinidad. La señalización de los linfocitos T CD4+ es imprescindible para generar células B de larga vida denominadas células plasmáticas, que producen en forma continua anticuerpos de distintos isotipos (con un componente de IgG) y células B de memoria que rápidamente se movilizan y segregan anticuerpos ante la reexposición al mismo antígeno.

LLD_Arg_EuSpc_13Jul2016_v1

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

Los polisacáridos (PS) capsulares de bacterias, si bien varían en su estructura química, comparten la propiedad inmunológica común de ser en su mayor parte antígenos T-independientes. En ausencia de la ayuda de los linfocitos T, los linfocitos B estimulados por los PS producen en grado predominante anticuerpos IgM; en general no hay maduración de la afinidad de los anticuerpos y no se generan linfocitos B de memoria. Como las vacunas, los PS están asociados con escasa o ninguna inmunogenicidad en los lactantes menores de 24 meses y con imposibilidad de inducir memoria inmunológica a cualquier edad. La conjugación de los PS a una proteína transportadora supera la naturaleza de linfocito T independiente de los antígenos de PS. Los linfocitos T específicos para proteínas transportadoras proporcionan las señales necesarias para la maduración de la respuesta de los linfocitos B y la generación de linfocitos B de memoria. La conversión de los PS de *Streptococcus pneumoniae* a un antígeno linfocito T dependiente mediante acoplamiento covalente a la proteína transportadora inmunogénica CRM₁₉₇ aumenta la respuesta de anticuerpos, induce memoria inmunitaria y fomenta respuestas anamnésicas en lactantes y niños de corta edad ante la reexposición a los polisacáridos neumocócicos.

Los datos preclínicos y clínicos respaldan la noción de que los anticuerpos funcionales, medidos por el ensayo de opsonofagocitosis (OPA), contribuyen a la protección contra la enfermedad neumocócica. El OPA proporciona una medición in vitro de la capacidad de los anticuerpos séricos para eliminar los neumococos al promover la fagocitosis mediada por el complemento, y se considera que refleja importantes mecanismos de protección in vivo contra la enfermedad neumocócica. Los títulos del OPA se expresan como la recíproca de la mayor dilución sérica que reduce la sobrevivencia de los neumococos en, por lo menos, un 50%.

En lactantes que recibieron Prevenar 13, la actividad opsonofagocítica se correlaciona con los niveles de IgG cuantificados por ELISA contra los polisacáridos anticapsulares serotipo específicos. Una concentración sérica de 0,35 µg/ml de anticuerpo polisacárido anticapsular cuantificada por ELISA, un mes después de la administración de la tercera dosis, como única referencia de concentración de anticuerpo fue utilizada para calcular la eficacia de Prevenar 13 contra la enfermedad neumocócica invasiva [ENI]. El ensayo utilizado para esta determinación es un ensayo ELISA estandarizado que incluyó absorción previa del suero de la prueba con polisacárido neumocócico C y polisacárido del serotipo 22F para reducir la reactividad inespecífica de fondo. El único valor de referencia de los anticuerpos se basó en estimaciones de la eficacia conjunta de tres estudios controlados con placebo que evaluaron la eficacia contra la ENI con Prevenar o con la vacuna conjugada neumocócica polisacáridica 9-valente CRM₁₉₇ que se encontraba en fase de investigación. Esta concentración de referencia puede aplicarse únicamente en forma poblacional y no puede utilizarse para predecir la protección contra la ENI en casos individuales. También se evaluaron en lactantes los anticuerpos funcionales provocados por la vacuna (cuantificados por medio de análisis opsonofagocítico del suero [drip opsonophagocytic assay, dOPA]).

En adultos, no se ha definido un nivel de anticuerpos IgG antipolisacáridos capsulares que prediga la protección contra la enfermedad neumocócica invasiva o la neumonía no bacteriémica. Los estudios de no inferioridad de Prevenar 13 se diseñaron para demostrar que las respuestas de los anticuerpos funcionales cuantificadas por OPA (medida por análisis opsonofagocítico de microcolonia, mOPA) para los serotipos de Prevenar 13 son no inferiores y, en algunos casos, son superiores comparadas con los serotipos que tienen en común con la vacuna neumocócica polisacáridica actualmente aprobada (PPSV23). Los

títulos de OPA cuantificados por mcOPA no pueden ser comparados directamente con los títulos determinados por el ensayo dOPA.

Adultos de \geq 18 años y personas de edad avanzada

La neumonía es la presentación clínica más frecuente de la enfermedad neumocócica en los adultos.

La incidencia notificada de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) y la ENI en Europa varía de un país a otro, aumenta con la edad a partir de los 50 años y es mayor en las personas de \geq 65 años. El *S. pneumoniae* es la causa más frecuente de la NAC y se calcula que es responsable de aproximadamente el 30% de todos los casos de NAC que precisan hospitalización presentados por adultos de los países desarrollados.

La neumonía bacteriémica (aproximadamente el 80% de la ENI en los adultos), la bacteriemia sin foco y la meningitis son las manifestaciones más frecuentes de ENI en los adultos. Según datos de vigilancia, tras la introducción de Prevenar pero antes de la introducción de Prevenar 13 en los programas de vacunación sistemática infantil, los serotipos neumocócicos de Prevenar 13 podrían ser responsables de al menos un 50-76% (según el país) de los casos de ENI en los adultos.

Epidemiología de la enfermedad neumocócica en lactantes y niños

El microorganismo *S. pneumoniae* es una importante causa de morbimortalidad mundial en las personas de cualquier edad. Este microorganismo causa infecciones invasivas, tales como bacteriemia y meningitis, así como también neumonía e infecciones respiratorias altas, entre ellas, otitis media y sinusitis. En niños mayores de 1 mes, el *S. pneumoniae* es la causa más frecuente de enfermedades invasivas. Se han identificado más de 90 diferentes serotipos de *S. pneumoniae* que varían tanto en la composición de sus polisacáridos capsulares serorreactivos como en su capacidad para causar enfermedad invasiva, siendo la mayoría de las enfermedades invasivas causadas por relativamente pocos serotipos. Las frecuencias relativas de los serotipos neumocócicos que causan enfermedad invasiva en los niños varían geográficamente, aunque se han mantenido notablemente estables en el transcurso del tiempo. En los Estados Unidos, los serotipos causantes de la mayoría de las enfermedades invasivas en la década del 90 fueron la base para el desarrollo de la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente e incluyeron los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F.

Antes del lanzamiento de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente, la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva entre los niños menores de 2 años era de aproximadamente 180-200 casos/100.000/año, con un estimado global del índice de letalidad del 1,4%. La estimación de la incidencia de meningitis neumocócica en este grupo de edad fue de aproximadamente 7-10 casos/100.000/año, con una mortalidad asociada tan alta como del 8-25%. De los sobrevivientes, una proporción significativa presentó secuelas serias, entre ellas, retraso del desarrollo, trastornos convulsivos y sordera. Por último, si bien la neumonía en general no está considerada una enfermedad invasiva de por sí, puede estar acompañada de bacteriemia o complicarse por invasión local en un espacio normalmente estéril con empiema; estas dos manifestaciones invasivas de neumonía son más graves y conllevan un índice de morbimortalidad considerablemente más elevado que la neumonía no invasiva, aún entre los niños. Antes de la aprobación de la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente, la incidencia estimada de neumonía entre niños <2 años era de 24/100.000. Los niños en guarderías presentan un mayor riesgo de contraer infección neumocócica invasiva, al igual que los individuos inmunocomprometidos con

neutropenia, asplenia, drepanocitosis, trastornos del complemento y de la inmunidad humoral, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) o enfermedades subyacentes crónicas.

La vacuna antineumocócica conjugada 7 valente se aprobó en EE.UU. para lactantes y niños en el año 2000 después de un estudio clínico doble-ciego y aleatorizado en una población multiétnica llevado a cabo en el Northern California Kaiser Permanente [NCKP] desde octubre de 1995 hasta el 20 de agosto de 1998, en el que 37.816 lactantes fueron distribuidos al azar para recibir la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente o una vacuna control (vacuna experimental antimeningocócica C conjugada [MnCC]) a los 2, 4, 6 y 12-15 meses de edad. En este estudio, la eficacia de la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente contra la infección invasiva por *S. pneumoniae* en los casos acumulados durante este período fue del 100% tanto en el análisis por protocolo como por intención de tratar (IC del 95%: 75,4%-100% y 81,7%-100%, respectivamente). Los datos acumulados durante un período prolongado de seguimiento hasta el 20 de abril de 1999 revelaron un estimado de eficacia similar del 97,3% en el análisis por protocolo y del 94,4% en el análisis por intención de tratar. Desde el lanzamiento de la vacuna, se ha observado una reducción del 98% en la enfermedad neumocócica invasiva causada por los serotipos de la vacuna entre los niños menores de 5 años hasta el 2005, que confirma la alta eficacia de la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente en el empleo rutinario. Si bien el efecto del empleo rutinario de la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente en lactantes y niños de corta edad ha sido impresionante, con una eliminación casi total de los serotipos contenidos en esta vacuna, se ha observado un aumento proporcional de otros serotipos que causan enfermedad neumocócica invasiva (como un porcentaje creciente de la enfermedad residual). Específicamente, mientras el serotipo 19A era el noveno serotipo causante de enfermedad neumocócica invasiva en EE.UU. más comúnmente aislado antes del lanzamiento de la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente, de acuerdo con la vigilancia independiente y de los CDC, a partir del 2005, el serotipo 19A se ha convertido en el serotipo neumocócico causante de enfermedad neumocócica invasiva de predominio en los niños de EE.UU., representando aproximadamente el 30-45% de la enfermedad neumocócica invasiva residual en el año 2005 en niños <5 años. Un agravante del predominio del serotipo 19A emergente es que es cada vez más probable que no sea sensible a los antibióticos de primera línea comúnmente utilizados. Además, aproximadamente el 52% de los casos serotipados de enfermedad neumocócica invasiva que se produjeron en niños <2 años en el 2005 en el Programa Central de Vigilancia Bacteriana Activa de los CDC fueron debidos a los serotipos (19A, 7F, 3, 6A y 5) incluidos en Prevenar 13. En diversas recientes investigaciones llevadas a cabo por otros investigadores en EE.UU., más del 40% y hasta un 58% de los casos de enfermedad neumocócica invasiva residual en pacientes pediátricos fueron causados por estos 6 serotipos adicionales.

Las observaciones epidemiológicas en EE.UU. desde el lanzamiento de la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente han demostrado que no sólo se ha reducido significativamente la enfermedad invasiva entre los niños vacunados, especialmente las causadas por los serotipos incluidos en la vacuna, sino que también se ha reducido entre las personas mayores de 5 años (población en la que no se recomienda la vacuna conjugada en forma rutinaria) y entre los lactantes demasiado pequeños para la vacunación. Se cree en general que la reducción de la incidencia de la enfermedad entre las personas no vacunadas es el resultado de la "inmunidad colectiva" o "efecto indirecto", fenómeno que ocurre por la interrupción de la transmisión de la enfermedad a poblaciones por el contrario

ORIGINAL

3848

101

Proyecto de prospecto

PREVENAR 13

Página 6 de 42

susceptibles y que deriva en una reducción observada en la enfermedad global; en este caso, la inmunidad colectiva se observa en las poblaciones no vacunadas debido a la capacidad de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente de interrumpir la transmisión de neumococos de niños vacunados a sus contactos no vacunados. Es previsible que haya respuestas similares de poblaciones relacionadas con Prevenar 13 en el empleo rutinario.

No se conoce con exactitud la contribución de *S. pneumoniae* en la neumonía infantil, ya que a menudo no es posible identificar los microorganismos causales. En estudios en niños menores de 5 años con neumonía adquirida en la comunidad (NAC), en los que el diagnóstico se realizó por métodos serológicos, prueba de antígenos o resultados de cultivos, se clasificó al 30% de los casos como neumonía bacteriana y al 70% (21% del total de neumonía adquirida en la comunidad) como debidos a *S. pneumoniae*, siendo la causa bacteriana más común de neumonía en este grupo de edad. Sin embargo, las observaciones desde el lanzamiento de la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente indican que *S. pneumoniae*, y en particular aquellos serotipos neumocócicos incluidos en la vacuna, son responsables de una considerable carga de NAC entre los niños y que la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente es eficaz para prevenir la NAC en los niños. Los análisis de las bases de datos de utilización hospitalaria en EE.UU. hallaron una reducción del 39-52,4% en las hospitalizaciones por neumonía de cualquier etiología y una reducción del 57,6-65% en las hospitalizaciones codificadas como neumonía neumocócica en niños menores de 2 años. Si bien la neumonía sin complicaciones está considerada en general como una enfermedad no invasiva, la neumonía neumocócica puede complicarse por bacteriemia y manifestaciones localmente invasivas tales como empiema pleural y necrosis pulmonar. Las observaciones en EE.UU. desde el lanzamiento de la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente indican que la neumonía invasiva con complicaciones puede estar aumentando y que estas manifestaciones más severas de la neumonía están más probablemente asociadas con los serotipos incluidos en Prevenar 13 (1, 3, 19A y 7F); el serotipo 3 ha sido asociado en particular con neumonía necrosante.

El *Streptococcus pneumoniae* también es una causa importante de enfermedad no invasiva en niños, en especial de otitis media aguda (OMA). La otitis media aguda (OMA) es una enfermedad infantil común; más del 60% de los niños manifiestan un episodio a la edad de un año y más del 90% de los niños manifiestan un episodio a la edad de 5 años. Antes del lanzamiento en EE.UU. de la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente en el año 2000, aproximadamente 24.5 millones de visitas ambulatorias y 490.000 procedimientos de timpanocentesis con colocación de sondas se atribuyeron a la otitis media por año. La incidencia pico de OMA es entre los 6 y 18 meses de edad. La otitis media no es tan común en los niños de mayor edad, aunque pueden padecerla. En un informe de vigilancia realizado por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) en 1990, la otitis media constituyó el diagnóstico de enfermedad principal más común en niños entre 2 y 10 años. Las complicaciones de la OMA incluyen derrame persistente del oído medio, otitis media crónica, pérdida auditiva transitoria o retraso del habla y, si no es tratada, puede derivar en enfermedades más serias tales como mastoiditis y meningitis. El *S. pneumoniae* es una importante causa de OMA. Es la bacteria patógena más comúnmente aislada del exudado del oído medio, identificada en el 20% al 40% de los cultivos de exudado del oído medio en la OMA. La otitis media neumocócica está asociada con índices más elevados de fiebre y menor probabilidad de resolución espontánea que la OMA debido a *H. influenzae* no tipificable o *M. catarrhalis*. Se evaluó la eficacia de la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente contra la otitis media en dos estudios clínicos: un estudio en lactantes finlandeses

LLD_Arg_EuSpc_13Jul2016_v1

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

llevado a cabo en el Instituto Nacional de Salud Pública y el estudio de eficacia para la aprobación de registro en lactantes estadounidenses realizado en el Northern California Kaiser Permanente (NCKP). El estudio finlandés en Otitis Media (FinOM) fue un estudio doble ciego y aleatorizado en el cual se distribuyeron equitativamente al azar 1662 lactantes para recibir la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente o una vacuna control (antihepatitis B [Hep B]) a los 2, 4, 6 y 12-15 meses de edad. En este estudio, se solicitó a los padres de los participantes traer a sus hijos a los consultorios del estudio si presentaban infecciones respiratorias o síntomas indicativos de otitis media aguda (OMA). Se efectuó una timpanocentesis y cultivo de exudado del oído medio si el diagnóstico era OMA. Se obtuvieron aislados de *S. pneumoniae* y se realizó serotipificación; la variable principal fue la eficacia contra los episodios de OMA causados por los serotipos de la vacuna en la población por protocolo. En el estudio en el NCKP, se evaluó la eficacia de la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente contra la otitis media desde el comienzo del estudio en octubre de 1995 hasta abril de 1998. El análisis de la otitis media incluyó 34.146 lactantes distribuidos al azar para recibir la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente (N=17.070) o la vacuna control (N=17.076) a los 2, 4, 6 y 12-15 meses de edad. En este estudio no se practicó timpanocentesis de rutina y no se utilizó ninguna definición convencional de otitis media por los investigadores. El criterio principal de evaluación de la otitis media fue la eficacia contra cualquier episodio de otitis media en la población por protocolo. La eficacia de la vacuna contra los episodios de OMA debidos a los serotipos de la vacuna evaluada en el estudio finlandés fue del 57% (IC 95%: 44-67%) en la población por protocolo y del 54% (IC 95%: 41-64%) en la población por intención de tratar. La eficacia de la vacuna contra los episodios de OMA debidos a los serotipos relacionados con la vacuna (6A, 9N, 18B, 19A, 23A), también evaluada en el estudio finlandés, fue del 51% (IC 95%: 27, 67) en la población por protocolo y del 44% (IC 95%: 20, 62) en la población por intención de tratar. Se observó un incremento no significativo de episodios de OMA causados por los serotipos no relacionados con la vacuna en la población por protocolo, que indica que los niños que recibieron la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente estarían expuestos a un mayor riesgo de otitis media debido a los serotipos neumocócicos no representados en la vacuna, en comparación con los niños que recibieron la vacuna de control. Sin embargo, la vacunación con la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente redujo en forma global los episodios de otitis media neumocócica. En el estudio en el centro NCKP, en el cual el criterio de evaluación fueron todos los episodios de otitis media independientemente de su etiología, la eficacia de la vacuna fue del 7% (IC 95%: 4-10%) y del 6% (IC 95%: 4-9%, respectivamente, en los análisis por protocolo y por intención de tratar. En los dos estudios se evaluaron también otros criterios de evaluación de la otitis media. Se observó una reducción de la OMA recurrente, definida como 3 episodios en 6 meses o 4 episodios en 12 meses, del 9% tanto en la población por protocolo como en la población por intención de tratar (IC 95%: 3-15% en la población por protocolo e IC 95%: 4-14% en la población por intención de tratar) en el estudio en el NCKP; se observó una tendencia similar en el estudio finlandés. El estudio en el NCKP demostró asimismo una reducción del 20% (IC95%: 2, 35) en la colocación de las sondas para timpanostomía en la población por protocolo y del 21% (IC95%: 4, 34) en la población por intención de tratar. Los datos acumulados durante un período extenso de seguimiento hasta el 20 de abril de 1999 del estudio en el centro NCKP, que incluyó un total de 37.866 niños (18.925 en el grupo de la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente y 18.941 en el grupo de control con la vacuna MnCC), revelaron estimados de eficacia en otitis media similares en todos los criterios de evaluación. Así como en la experiencia en la enfermedad neumocócica invasiva, se han observado reducciones de OMA en EE.UU. desde el lanzamiento de la vacuna antineumocócica

ORIGINAL

3848 103

Proyecto de prospecto

PREVENAR 13

Página 8 de 42

conjugada 7 valente como una vacuna en el calendario de vacunación infantil. Debido a que la timpanocentesis diagnóstica no se realiza en EE.UU. en forma sistemática, existe menos información sobre las variaciones en la distribución de los serotipos neumocócicos causales. Sin embargo, los resultados de varios recientes estudios indican que los serotipos no contenidos en la vacuna también están surgiendo como causas importantes de OMA o sus complicaciones en niños (tales como mastoiditis, que ahora representa el 12% del total de las enfermedades neumocócicas invasivas en el Estudio Multicéntrico de Vigilancia Neumocócica Pediátrica de EE.UU., todas causadas por el serotipo 19A en el 2006-07), y que es probable que sean resistentes a los antibióticos comúnmente utilizados. Otra serie de aislados neumocócicos de muestras de timpanocentesis recogidas de 5 centros en los Estados Unidos identificaron al serotipo 3 como el más común y en menor porcentaje a los serotipos 1 y 7.

Epidemiología de la enfermedad neumocócica en Argentina

Tregnaghi M y colaboradores condujeron un estudio de vigilancia epidemiológica activa en niños ambulatorios y hospitalizados de 2-23 meses de edad que residían en la Ciudad de Córdoba, Argentina para evaluar la incidencia anual de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) y de neumonía radiográficamente confirmada (neumonía "obvia"). Durante el período de estudio (Diciembre 1, 1999 - Noviembre 30, 2002), los autores evaluaron el 57% de la población total pediátrica en el rango etario especificado que era asistida por el sistema de salud gubernamental de la ciudad, incluyendo 4 hospitales pediátricos (Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Hospital Infantil, Hospital Pediátrico del Niño Jesús y Hospital de Nuestra Señora de la Misericordia) y una red de centros de salud comunitarios (n = 80).

Los investigadores incluyeron en el estudio a niños con temperatura axilar mayor o igual a 39°C al momento de su presentación al sistema de cuidado de salud o que sus padres o cuidadores hubieran informado que tenían fiebre mayor o igual a 39°C durante las 24 horas precedentes; y que tuvieran efectuado un hemocultivo. Los niños con sospecha clínica de neumonía (de acuerdo a signos mayores estandarizados en los hospitales y centros de cuidados primarios de la salud incluyendo taquipnea, auscultación anormal, retracción de la pared torácica, hipoxemia, quejido espiratorio, aleteo nasal) fueron derivados para la realización de una radiografía de tórax (vistas posteroanterior y lateral), y en quienes existió una consolidación radiográfica confirmada se realizaron cultivos de sangre. En los pacientes con síndromes clínicos compatibles con meningitis, peritonitis, pericarditis, artritis, osteomielitis, derrame pleural y/o sepsis, se repitieron los cultivos de sangre y se realizó una punción apropiada para recolectar líquido cerebroespinal, pleural o sinovial para cultivo.

La población bajo vigilancia activa comprendió 86211 niños de 2-23 meses de edad. Un total de 21903 niños (25,4%) cumplieron criterios de inclusión, y se diagnosticó ENI y neumonía radiográficamente confirmada (neumonía "obvia") en 179 y 2112 pacientes, respectivamente.

Enfermedad Neumocócica Invasiva (ENI): Los 71, 60 y 48 casos de ENI correspondientes a los años 2000, 2001 y 2002, respectivamente; representan una incidencia promedio global de 206,8 casos/100000 niños por año (256,6; 215,8 y 165,8 para el 2000, 2001 y 2002, respectivamente) en la población bajo vigilancia. La incidencia pico (238,2 casos/100000 niños/año) fue en el grupo de 6-11 meses de edad. En pacientes con cultivos positivos para *S. pneumoniae*, las presentaciones clínicas más frecuentes fueron bacteriemia sin foco [47,5% de todos los casos; intervalo de confianza (IC) 95% 40,2-55,1] y neumonía neumocócica (45,8%, IC 95% 38,4-53,4).

LLD_Arg_EuSpc_13Jul2016_v1

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

Neumonía "obvia": La incidencia de neumonía "obvia" en los años 2000, 2001 y 2002 fueron 2622, 2248 y 2398 casos/100000 niños por año, respectivamente, con un promedio de 2422 (IC 95% 2321-2527). La incidencia pico fue en niños de 6-11 meses de edad (2943 casos/100000 niños/año). *S. pneumoniae* fue aislado de los cultivos de sangre en 62 (2,8%) de los 2174 casos totales de neumonía (neumonía neumocócica + neumonía "obvia"), y 20 aislamientos adicionales de neumococo fueron cultivados solamente de muestras de líquido pleural arrojando una incidencia de neumonía neumocócica confirmada de 95 casos/100000 niños/año. La tasa de aislamiento neumocócico en pacientes con neumonía estuvo inversamente relacionada con la edad.

Mortalidad: Una muerte ocurrió en el año 2000 (meningitis), otra en el 2001 (ENI) y ninguna en el 2002. La tasa de casos fatales anuales en pacientes con ENI fue 1,4%, 1,7% y 0%, respectivamente.

Serotipos: De 179 aislamientos, 153 fueron tipificados. Los serotipos más frecuentes fueron el 14 (45,6%), 6B y 1 (cada uno 10,8%), 18C (9,5%) y 5 (7,6%). El serotipo 14 fue el serotipo más frecuente en los 4 grupos etarios; 53% y 39% de los aislamientos de serotipo 14 fueron de pacientes con neumonía y bacteriemia, respectivamente. El serotipo 5 fue más frecuentemente aislado en infantes jóvenes y el 18C fue encontrado en pacientes con bacteriemia que eran mayores de 6 meses de edad y comprendían el 15% de los aislamientos de bacteriemia. Finalmente, a pesar de que en los años 2000 y 2002 el serotipo 1 fue el mayor, el mismo no fue aislado durante el 2001.

Los autores informan en la publicación del estudio que la vacuna neumocócica 7-valente (serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F) podría ofrecer cobertura contra el 73% de los serotipos aislados. La incidencia de ENI observada en este estudio fue sustancialmente mayor que la previamente reportada en otros países de Latinoamérica y Europa.

La información epidemiológica publicada en el informe regional SIREVA II (SIREVA II -Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Bacterianos que causan Neumonías y Meningitis) de la Organización Panamericana de la Salud ha reportado la distribución de serotipos en el grupo de edad de menores de 5 años que se muestra en la tabla siguiente:

Tabla 1 del informe SIREVA II correspondiente a Argentina: Distribución de los serotipos más frecuentes por grupos de edad y diagnóstico

Grupo de menores de 5 años n=144

Serotipo	Diagnóstico					Total	
	Neumonía	Meningitis	Sepsis*	Bacteriemia	Otra		
	n					n	%
1	12	4	1	0	1	18	12,5
3	4	0	0	0	0	4	2,8
4	0	1	1	0	2	4	2,8
5	8	4	1	0	0	13	9,0
6A	2	0	0	0	0	2	1,4
6B	5	2	0	0	2	9	6,2
7F	2	1	1	0	1	5	3,5

ORIGINAL

3848 JOS

Proyecto de prospecto

PREVENAR 13

Página 10 de 42

9V	6	0	1	0	1	8	5,6
14	21	7	5	0	2	35	24,3
18C	3	6	0	0	0	9	6,2
19A	7	0	2	0	1	10	6,9
19F	1	3	0	0	1	5	3,5
23F	1	0	1	0	0	2	1,4
otros**	5	9	4	0	2	20	13,9
Total	77	37	17	0	13	144	100,0

* sepsis y bacteriemia juntas

** otros serotipos

La vacuna neumocócica conjugada 13-valente podría ofrecer cobertura contra el 86,1% de los serotipos aislados que han sido reportados en el informe regional SIREVA II correspondiente a Argentina en este grupo etario.

Poblaciones especiales

El riesgo de NAC y ENI en los adultos también aumenta con las enfermedades subyacentes de carácter crónico, especialmente con asplenia anatómica o funcional, diabetes mellitus, asma, enfermedad cardiovascular, pulmonar, renal o hepática crónica, y es máxima en inmunodeprimidos, como por ejemplo, aquellos con enfermedades hematológicas malignas o infección por HIV.

EFICACIA CLINICA

Estudios clínicos de inmunogenicidad con Prevenar 13 en lactantes y niños

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda una concentración sérica de anticuerpos polisacáridos anticapsulares de 0,35 µg/ml determinados un mes después de la serie primaria infantil como una concentración de referencia única de anticuerpos para estimar la eficacia de nuevas vacunas antineumocócicas conjugadas contra las enfermedades neumocócicas invasivas. Esta recomendación se basa principalmente en la correlación observada entre la inmunogenicidad y la eficacia frente a las enfermedades neumocócicas invasivas proveniente de tres estudios controlados con placebo llevados a cabo con la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente o con la vacuna experimental de polisacáridos 9 valente conjugada a proteína CRM₁₉₇. Esta concentración de referencia es sólo aplicable sobre una base de poblaciones y no puede utilizarse para predecir la protección contra las enfermedades neumocócicas invasivas sobre una base individual.

Respuestas inmunitarias después de una serie primaria infantil de tres dosis

Los estudios clínicos llevados a cabo en varios países de Europa, Canadá y en EE.UU. emplearon una diversidad de programas de vacunación primaria. El porcentaje de lactantes que alcanzaron concentraciones ≥0,35 µg/ml de anticuerpos IgG frente a los polisacáridos anticapsulares neumocócicos un mes después de la serie primaria de tres dosis en los estudios representativos se presenta en la Tabla 2

Tabla 2: Porcentaje de sujetos con concentraciones ≥0,35 µg/ml de anticuerpos IgG frente a polisacáridos anticapsulares neumocócicos un mes después de la serie infantil								
Serotipo	2, 3, 4 meses	2, 3, 4 meses	2, 4, 6 meses					

LLD_Arg_EuSpc_13Jul2016_v1

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

69

3848

ORIGINAL

106

Proyecto de prospecto

PREVENAR 13

Página 11 de 42

	Alemania	Polonia	España	EE.UU.	EE.UU. Lote 1	EE.UU. Lote 2	EE.UU. Lote 3	Canada
	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	07,8	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 receptores de Prevenar 13, se ha demostrado que el anticuerpo de unión antipolisacárido para cada uno de los 13 serotipos se correlaciona con la actividad funcional opsonofagocítica antibacteriana (anticuerpo biológicamente activo). Los estudios clínicos también demostraron que la respuesta a Prevenar 13 no fue inferior a la de la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente en los 13 serotipos empleando una serie de criterios predefinidos de no inferioridad inmunológica. Las respuestas inmunitarias generadas por Prevenar 13 por los 6 serotipos adicionales resultaron cuantitativamente más elevadas, tanto para los anticuerpos opsonofagocíticos como de unión contra los polisacáridos, que las respuestas generadas por Prevenar 13.

Respuestas inmunitarias después de una serie primaria de dos dosis

Se ha documentado en cuatro estudios la inmunogenicidad después de dos dosis en lactantes. La proporción de lactantes que alcanzó una concentración de anticuerpos IgG frente a los polisacáridos anticapsulares neumocócicos $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ un mes después de la segunda dosis osciló entre 79,6% y 98,5% en 11 de los 13 serotipos de la vacuna. Una menor proporción de lactantes alcanzó este umbral de concentración de anticuerpos contra los serotipos 6B (27,9% a 58,4%) y 23F (55,8% a 68,6%). En comparación con la serie infantil de tres dosis, las concentraciones medias geométricas (CMG) de anticuerpos IgG frente a polisacáridos anticapsulares neumocócicos fueron inferiores después de la serie infantil de dos dosis para la mayoría de los serotipos. No se ha establecido la efectividad clínica de una serie primaria de dos dosis frente a la otitis media o neumonía.

Respuestas a las dosis de refuerzo después de series primarias de dos y tres dosis

Las concentraciones de anticuerpos después de la dosis de refuerzo fueron más elevadas en 12 serotipos que las alcanzadas después de la serie primaria infantil, que concuerda con una adecuada estimulación previa (la inducción de memoria inmunológica). Para el serotipo 3,

LLD_Arg_EuSpc_13Jul2016_v1

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

las concentraciones de anticuerpos después de la serie primaria infantil y la dosis de refuerzo fueron similares. La respuesta de anticuerpos a las dosis de refuerzo después de la serie primaria infantil de dos o tres dosis fue similar en los 13 serotipos de la vacuna. En niños entre 7 meses y 5 años, los programas de vacunación de actualización conforme a la edad (según lo indicado en la sección 3) producen niveles de respuesta de anticuerpos IgG frente a polisacáridos anticapsulares a cada uno de los 13 serotipos que son por lo menos similares a la respuesta de una serie primaria de tres dosis en lactantes.

Respuesta en la revacunación a Prevenar 13 después de una serie primaria infantil de tres dosis de la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente o Prevenar 13

En un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con droga activa llevado a cabo en Francia (008) se distribuyeron al azar a los lactantes, en una relación de 2:1:1, a uno de los siguientes tres grupos: (1) Prevenar 13 a los 2, 3, 4 y 12 meses o (2) vacuna antineumocócica conjugada 7 valente a los 2, 3, 4 meses seguida de Prevenar 13 a los 12 meses o (3) vacuna antineumocócica conjugada 7 valente a los 2, 3, 4 y 12 meses. La tabla 3 presenta las concentraciones medias geométricas (CMG) de la respuesta de anticuerpos IgG contra polisacáridos anticapsulares a cada uno de los 13 serotipos en los 3 grupos. Las CMG a los siete serotipos de la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente no difirieron en los tres grupos. Aunque las CGM a los 6 serotipos adicionales en los receptores de la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente/Prevenar 13 fueron inferiores a las observadas con el régimen de cuatro dosis de Prevenar 13 (salvo para el serotipo 3), fueron por lo menos similares a las de una serie primaria de 3 dosis administrada a lactantes en los estudios 004 y 3005. Esta comparación con la respuesta de la serie primaria infantil es similar a lo realizado con la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente para establecer los programas de inmunización en lactantes de mayor de edad y niños.

Serotipo	13v/13v Post-dosis a los 12 meses (008) N=233-236	7v/13v Post dosis a los 12 meses (008) N=108-113	7v/7v Post-dosis a los 12 meses (008) N=111-127	13v Post-serie infantil (004) N=249-252	13v Post-serie infantil (3005) N=1172-1213
1	4,08	1,83	0,04	2,03	1,78
3	0,99	1,32	0,10	0,49	0,56
4	4,20	4,04	4,85	1,31	1,46
5	3,30	1,14	0,53	1,33	1,24
6A	6,14	2,60	1,54	2,19	2,21
6B	8,99	10,33	9,63	2,10	2,51
7F	4,52	3,71	0,05	2,57	2,57
9V	2,59	2,29	3,24	0,98	1,09
14	9,52	7,81	10,83	4,74	5,09
18C	2,30	2,43	2,81	1,37	1,37

3848

ORIGINAL

108

Proyecto de prospecto

PREVENAR 13

Página 13 de 42

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 prematuros

Se evaluaron la seguridad y la inmunogenicidad de Prevenar 13, administrado a los 2, 3, 4 y 12 meses, a aproximadamente 100 lactantes nacidos prematuramente (media de la edad gestacional estimada [EGE]: 31 semanas; rango: 26 a 36 semanas), y se compararon con aproximadamente 100 lactantes nacidos a término (EGE media: 39 semanas; rango: 37 a 42 semanas).

Se compararon las respuestas inmunológicas en lactantes prematuros y en lactantes a término utilizando la proporción de sujetos que alcanzaron una concentración de los anticuerpos IgG de fijación a los polisacáridos neumocócicos $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ un mes después de la serie primaria del lactante; el método utilizado para comparar la inmunogenicidad de Prevenar 13 con la de Prevenar se implementó de acuerdo con las directrices de la OMS.

Más del 85 % alcanzó una concentración de los anticuerpos IgG de fijación a los polisacáridos neumocócicos $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, un mes después de la serie primaria del lactante, excepto para los serotipos 5 (71,7 %), 6A (82,7 %) y 6B (72,7 %) en el grupo de prematuros. En cuanto a estos tres serotipos, la proporción de respondedores entre los lactantes prematuros fue significativamente más baja que en los nacidos a término. Aproximadamente un mes después de administrar la dosis de refuerzo, la proporción de sujetos de cada grupo que alcanzaron este mismo umbral de concentración de anticuerpos fue $> 97 \%$, excepto para el serotipo 3 (71 % en los lactantes prematuros y 79 % en los lactantes nacidos a término). Se desconoce si en lactantes prematuros se induce memoria inmunológica para todos los serotipos. En general, las concentraciones medias geométricas de IgG específicas de serotipo fueron más bajas en los lactantes prematuros que en los lactantes nacidos a término.

Tras la serie primaria del lactante, los títulos medios geométricos de anticuerpos funcionales (OPA) en lactantes prematuros fueron similares a los de los lactantes nacidos a término, excepto para el serotipo 5 que fue inferior en prematuros. Los títulos medios geométricos de OPA tras la dosis de refuerzo comparados con los obtenidos tras la serie primaria del lactante, fueron similares o inferiores para 4 serotipos (4, 14, 18C y 19F) y fueron superiores de forma estadísticamente significativa para 6 de los 13 serotipos (1, 3, 5, 7F, 9V y 19A) en los lactantes prematuros y para 10 de los 13 serotipos (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A y 23F) en los lactantes nacidos a término.

Lactantes de mayor edad y niños no vacunados con anterioridad

En un estudio abierto de PREVENAR 13 llevado a cabo en Polonia (3002), se administraron 3, 2 ó 1 dosis de PREVENAR 13, según el calendario de vacunación acorde con la edad (Ver sección 3), a niños de 7 a 11 meses de edad, 12 a 23 meses y ≥ 24 meses hasta 5 años (antes del 6^{to} cumpleaños) que no habían recibido la vacuna antineumocócica conjugada. La Tabla 4 presenta las concentraciones séricas de IgG determinadas un mes después de la última dosis en cada grupo de edad.

LLD_Arg_EuSpc_13Jul2016_v1

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

Estos calendarios de actualización de vacunas conforme a la edad producen niveles de respuesta de anticuerpos IgG contra polisacáridos anticapsulares a cada uno de los 13 serotipos que son por lo menos similares a la respuesta de una serie primaria de tres dosis en lactantes.

Tabla 4: Concentraciones Medias Geométricas de anticuerpos IgG contra polisacáridos anticapsulares neumocócicos ($\mu\text{g/ml}$) un mes después de la última dosis por grupos de edad

Serotipo	7 a 11 meses de edad (N=83-84)	12 a 23 meses de edad (N=104-110)	≥ 24 meses hasta 5 años (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

Niños y adolescentes entre 5 y 17 años de edad

En un estudio abierto en 592 niños y adolescentes sanos incluyendo algunos con asma (17,4%) que podrían estar predispuestos a infección por neumococo, Prevenar 13 indujo respuestas inmunes a los 13 serotipos. Una sola dosis de Prevenar 13 se administró a niños de 5 a 10 años de edad previamente vacunados con al menos 1 dosis de Prevenar y a niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad que nunca había recibido una vacuna neumocócica.

Tanto en los niños de 5 a 10 años de edad como en los niños y adolescentes de 10 a 17 años, la respuesta inmune a Prevenar 13 no fue inferior a la de Prevenar para los 7 serotipos comunes y para Prevenar 13 para los 6 serotipos adicionales en comparación con la respuesta inmune después de la cuarta dosis en lactantes vacunados a los 2, 4, 6 y 12-15 meses de edad, de acuerdo a la medición de IgG en suero.

En los niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad los GMT de OPA un mes después de la vacunación no fueron inferiores a los GMT de OPA en el grupo de edad de 5 a 10 años de edad en 12 de los 13 serotipos (excepto en el serotipo 3).

Efectividad de Prevenar 13**Enfermedad neumocócica invasiva (ENI)**

Datos publicados por la Agencia de Salud Pública de Inglaterra cuatro años después de la introducción de Prevenar en niños, como serie primaria de dos dosis con una dosis de refuerzo en el segundo año de vida y con una cobertura vacunal del 94%, mostraron una reducción del 98% (IC al 95% 95; 99) en la enfermedad causada por los 7 serotipos vacunales en Inglaterra y Gales. Posteriormente, cuatro años después del cambio a Prevenar 13, la reducción adicional en la incidencia de la ENI causada por los 7 serotipos de Prevenar osciló entre el 76% observado en los niños menores de 2 años de edad y el 91% en los niños de entre 5 y 14 años de edad. En la tabla 5 se muestran las reducciones específicas por serotipo para cada uno de los 5 serotipos adicionales de Prevenar 13 (no se observaron casos de ENI causados por el serotipo 5) distribuidos por grupos de edad, que oscilaron entre el 68% (serotipo 3) y el 100% (serotipo 6A) en los niños menores de 5 años de edad. También se observaron reducciones importantes de la incidencia en grupos de más edad que no habían sido vacunados con Prevenar 13 (efecto indirecto).

Tabla 5: Número de casos y reducciones de la incidencia de ENI específicos por serotipo en 2013/14 frente a 2008/09-2009/10 (2008/10) por edades en Inglaterra y Gales

	< 5 años de edad			Entre 5 y 64 años de edad			≥ 65 años de edad		
	2008-10 ^s	2013/14 ^s	% de reducción de la incidencia (IC al 95%*)	2008-10 ^s	2013/14 ^s	% de reducción de la incidencia (IC al 95%*)	2008-10 ^s	2013/14 ^s	% de reducción de la incidencia (IC al 95%*)
Serotipos adicionales cubiertos por Prevenar 13									
1	59 (54)	5 (5)	91% (98%; 68%)**	458 (382)	77 (71)	83% (88%; 74%)**	102 (89)	13 (13)	87% (94%; 72%)**
3	26 (24)	8 (8)	68% (89%; 6%)	178 (148)	73 (68)	59% (72%; 38%)**	256 (224)	143 (146)	44% (57%; 27%)**
6A	10 (9)	0 (0)	100% (100%; 62%)**	53 (44)	5 (5)	90% (97%; 56%)**	94 (82)	5 (5)	95% (99%; 81%)**
7F	90 (82)	8 (8)	91% (97%;	430 (361)	160 (148)	63% (71%;	173 (152)	75 (77)	56% (70%;

Proyecto de prospecto

PREVENAR 13

Página 16 de 42

			74%**			50%**			37%**
19A	85 (77)	7 (7)	91% (97%; 75%)**	225 (191)	104 (97)	54% (65%; 32%)**	279 (246)	97 (99)	65% (75%; 53%)**
^s Corregido para la proporción de muestras serotipadas, la ausencia de edades, el denominador comparado con 2009/10 y la tendencia de la enfermedad neumocócica invasiva total hasta 2009/10 (tras lo cual no se aplicó ninguna corrección de tendencia). * IC al 95% inflado a partir de un intervalo de Poisson basado en una sobredispersión de 2,1 observada mediante el modelado de todos los datos de ENI de 2000-06 anteriores a Prevenar. ** $p < 0,005$ para cubrir el 6A, donde $p = 0,002$									

Otitis media (OM)

El efecto de Prevenar 13 en la OM, con una pauta vacunal de 2 dosis en primovacuna y 1 dosis de refuerzo en el segundo año de vida, ha sido documentado en un estudio publicado realizado en Israel mediante un sistema de vigilancia activa poblacional con cultivo de líquido del oído medio obtenido mediante timpanocentesis en niños israelíes menores de 2 años de edad con OM.

Tras la introducción de Prevenar y, posteriormente, de Prevenar 13, se produjo una disminución de la incidencia desde 2,1 a 0,1 casos por cada 1.000 niños (95%) para los serotipos de Prevenar y el serotipo 6A, y una disminución de la incidencia desde 0,9 a 0,1 casos por cada 1.000 niños (89%) para los serotipos adicionales 1, 3, 5, 7F y 19A de Prevenar 13. La incidencia anual de OM neumocócica se redujo de 9,6 a 2,1 casos por cada 1.000 niños (78%) entre julio de 2004 (antes de la introducción de Prevenar) y junio de 2013 (tras la introducción de Prevenar 13).

Neumonía

En un estudio observacional multicéntrico realizado en Francia, en el que se compararon los periodos anterior y posterior al cambio de Prevenar a Prevenar 13, se produjo una reducción del 16% (2.060 a 1.725 casos) en todos los casos de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) observados en los servicios de urgencias en niños de entre 1 mes y 15 años de edad. Las reducciones fueron del 53% (167 a 79 casos) ($p < 0,001$) en los casos de NAC con derrame pleural y del 63% (64 a 24 casos) ($p < 0,001$) en los casos de NAC neumocócica confirmada microbiológicamente. En el segundo año tras la introducción de Prevenar 13 el número total de casos de NAC causados por los 6 serotipos vacunales adicionales de Prevenar 13 se redujo de 27 a 7 cepas aisladas (74%).

La reducción en los casos de neumonía por cualquier causa fue más notable en los grupos vacunados a una edad más temprana con una reducción del 31,8% (757 a 516 casos) y 16,6% (833 a 695 casos) en los grupos de edad de menores de 2 años y de entre 2 y 5 años, respectivamente. La incidencia en los mayores, fundamentalmente niños no vacunados (mayores de 5 años) no cambió a lo largo del estudio.

LLD_Arg_EuSpc_13Jul2016_v1

Maña Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

En un sistema de vigilancia continua (2004 a 2013) para documentar el efecto de Prevenar y, posteriormente, de Prevenar 13 en niños con NAC menores de 5 años de edad en el sur de Israel usando una serie primaria de 2 dosis con una dosis de refuerzo en el segundo año de edad, se produjo una reducción del 68% (IC al 95% 73; 61) en las consultas ambulatorias y del 32% (IC al 95% 39; 22) en los ingresos hospitalarios por NAC alveolar tras la introducción de Prevenar 13 en relación con el periodo anterior a la introducción de Prevenar.

Efecto sobre la colonización nasofaríngea

En un estudio de vigilancia en Francia en niños con otitis media aguda, se evaluaron los cambios en la colonización nasofaríngea (NP) de serotipos neumocócicos tras la introducción de Prevenar (7-valente) y, posteriormente, Prevenar 13.

Prevenar 13 redujo significativamente la colonización nasofaríngea de los 6 serotipos adicionales (y el serotipo 6C) combinados y de los serotipos individuales 6C, 7F, 19A en comparación con Prevenar. También se observó una reducción de la colonización del serotipo 3 (2,5% versus 1,1%, $p=0,1$). No se observó colonización de los serotipos 1 y 5.

Se ha estudiado el efecto de la vacunación con un conjugado neumocócico sobre la colonización nasofaríngea en un ensayo clínico doble ciego aleatorizado en niños que recibieron Prevenar 13 o Prevenar (7-valente) a los 2, 4, 6 y 12 meses de edad en Israel. Prevenar 13 redujo significativamente la nueva adquisición nasofaríngea de los 6 serotipos adicionales (y el serotipo 6C) combinados y los serotipos individuales 1, 6A, 6C, 7F, 19A, en comparación con Prevenar. No se observó reducción en el serotipo 3 y la colonización con el serotipo 5 era demasiado infrecuente para evaluar el impacto. Para 6 de los 7 serotipos comunes restantes, se observaron tasas similares de adquisición nasofaríngea en ambos grupos de vacunas; se observó una reducción significativa del serotipo 19F.

Administración simultánea con otras vacunas en lactantes y niños

En los estudios 004, 3005 y 3008 se administraron vacunas pediátricas de rutina en la misma visita en que se administró PREVENAR 13. Se compararon las respuestas inmunitarias a los antígenos de las vacunas concomitantes seleccionadas en los lactantes que recibieron la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente y PREVENAR 13. La Tabla 6 presenta la proporción de lactantes que respondieron en los niveles pre-especificados de anticuerpos. Las respuestas a todos los antígenos en los receptores de PREVENAR 13 fueron similares a las de los receptores de la vacuna antineumocócica 7 valente y reunieron los criterios formales de no inferioridad. Las respuestas en varicela, según lo determinado por un kit comercial de ELISA de células enteras, diseñado para detectar inmunidad después de una infección natural, fueron bajas en ambos grupos, aunque no se observó interferencia con la respuesta inmunitaria por la administración concomitante de PREVENAR 13.

Tabla 6: Sujetos que alcanzaron un nivel pre-especificado de anticuerpos para los antígenos de las vacunas concomitantes		
Nombre de la vacuna/Antígeno vacunal (Nivel pre-especificado de anticuerpos)	PREVENAR 13 % con respuesta (n ^a /N ^b)	Vacuna antineumocócica conjugada 7 valente % con respuesta (n ^a /N ^b)
Pediarix (DTPa-IPV-HepB) Respuestas después de la serie infantil de tres dosis		

ORIGINAL

3848₁₃

Proyecto de prospecto

PREVENAR 13

Página 18 de 42

DT ($\geq 0,1$ UI/ml)	95,7 (223/233)	96,1 (221/230)
Tet ($\geq 0,1$ UI/ml)	98,4 (181/184)	98,5 (193/196)
PT $\geq 16,5$ UE/ml	94,1 (225/239)	95,0 (228/240)
HAF $\geq 40,5$ UE/ml	96,7 (231/239)	95,0 (228/240)
PRN ≥ 26 UE/ml	93,7 (224/239)	95,8 (230/240)
Polio Tipo 1 (título $\geq 1:8$)	100,0 (183/183)	100,0 (187/187)
Polio Tipo 2 (título $\geq 1:8$)	98,9 (181/183)	99,5 (186/187)
Polio Tipo 3 (título $\geq 1:8$)	100,0 (182/182)	99,5 (186/187)
HBV $\geq 10,0$ mUI/ml	100,0 (153/153)	100,0 (173/173)
ActHIB (PRP) Respuestas después de la serie infantil		
Hib (PRP) ($\geq 0,15$ μ g/ml)	97,9 (232/237)	97,8 (225/230)
Hib (PRP) ($\geq 1,0$ μ g/ml)	77,6 (184/237)	78,3 (180/230)
Pentacel (DTPa-IPV-Hib) Respuestas después de la serie infantil		
Hib (PRP) ($\geq 0,15$ μ g/ml)	97,8 (266/272)	99,6 (265/266)
Hib (PRP) ($\geq 1,0$ μ g/ml)	81,6 (222/272)	84,6 (225/266)
PT $\geq 12,0$ UE/ml	98,6 (278/282)	96,0 (266/277)
HAF $\geq 20,0$ UE/ml	99,3 (281/283)	95,7 (266/278)
PRN $\geq 7,0$ UE/ml	96,8 (274/283)	96,0 (266/277)
FIM $\geq 4,0$ UE/ml	93,6 (264/282)	95,3 (262/275)
PedvaxHIB (PRP-OMP) Respuestas a los 12-15 meses después de la serie infantil con ActHIB		
Hib (PRP) ($\geq 0,15$ μ g/ml)	100,0 (230/230)	100,0 (214/214)
Hib (PRP) ($\geq 1,0$ μ g/ml)	90,4 (208/230)	92,1 (197/214)
ProQuad (MMR-Varicela) Respuestas a los 12-15 meses		
Sarampión ($\geq 1,10$ I.V.)	96,4 (213/221)	97,1 (204/210)
Paperas ($\geq 1,10$ I.V.)	76,5 (169/221)	72,9 (153/210)

LLD_Arg_EuSpc_13Jul2016_v1

María Cecilia Lezcano
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal
 Pfizer S.R.L.

Proyecto de prospecto

PREVENAR 13

Página 19 de 42

Rubéola (≥ 15 UI/ml)	91,9 (192/209)	90,7 (185/204)
Varicela ($\geq 1,09$ I.V.)	26,7 (59/221)	21,9 (46/210)
^a Cantidad de sujetos que alcanzaron el nivel pre-especificado de anticuerpos. ^b Cantidad de sujetos en la población evaluable para inmunogenicidad.		

Estudio de eficacia en adultos de 65 años y más

La eficacia frente a la ENI y la NAC neumocócica causadas por serotipos vacunales (SV) se evaluó en un estudio a gran escala, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (*Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults*, CAPiTA) realizado en los Países Bajos. Un total de 84.496 sujetos, de 65 años o más, recibieron una vacunación única con Prevenar 13 o placebo en una aleatorización de 1:1.

En el estudio CAPiTA participaron voluntarios de ≥ 65 años cuyas características demográficas y de salud pueden diferir de aquellos que buscan vacunarse.

Se identificó un primer episodio de neumonía confirmada por radiografía de tórax que precisó hospitalización en aproximadamente un 2% de dicha población ($n = 1.814$ sujetos), de los cuales 329 casos correspondieron a una NAC neumocócica confirmada y 182 casos a una NAC neumocócica por SV en la población por protocolo y en la población por intención de tratar modificada (ITm). Para la variable principal (población por protocolo), se produjeron 139 (49 con Prevenar 13: 90 con placebo) primeros episodios de NAC por SV, lo que supuso una eficacia del 45,56% (IC 95,2%, 21,82-62,49; $p = 0,0006$).

También se demostró la eficacia para las dos variables secundarias en la población por protocolo. Para la variable secundaria de NAC neumocócica no bacteriémica/no invasiva (NB/NI), se produjeron 93 (33 con Prevenar 13: 60 con placebo) primeros episodios de NAC neumocócica NB/NI por SV, lo que supuso una eficacia del 45,00% (IC 95,2%, 14,21-65,31; $p = 0,0067$). Para la variable secundaria de la ENI, se produjeron 35 (7 con Prevenar 13: 28 con placebo) primeros episodios de ENI por SV, lo que supuso una eficacia del 75,00% (IC 95,2%, 41,06-90,87; $p = 0,0005$).

La duración de la eficacia protectora frente a un primer episodio de NAC neumocócica por SV, NAC neumocócica NB/NI por SV y ENI por SV se extendió durante los 4 años del período del estudio.

El estudio no se diseñó para demostrar eficacia en subgrupos, y el número de sujetos de ≥ 85 años no fue suficiente para demostrar eficacia en este grupo de edad.

Estudios de inmunogenicidad en adultos de ≥ 18 años y personas de edad avanzada

En adultos, no se ha definido un umbral de concentración de anticuerpos de IgG específicos de serotipo de los polisacáridos neumocócicos asociado con protección. Para todos los ensayos clínicos pivotaes, se utilizó un ensayo de opsonofagocitosis (OPA) específico de serotipo como una medida subrogada para evaluar la eficacia potencial frente a la

LLD_Arg_EuSpc_13Jul2016_v1

Maria Cecilia Lezano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

enfermedad neumocócica invasiva y la neumonía. Se calcularon los títulos medios geométricos (TMGs) de OPA medidos un mes después de cada vacunación. Los títulos de OPA se expresaron como el inverso de la dilución de suero más alta que reduce, al menos, el 50% la supervivencia de los neumococos.

Los estudios pivotaes de Prevenar 13 se diseñaron para mostrar que las respuestas de anticuerpos funcionales OPA para los 13 serotipos eran no-inferiores y, para algunos serotipos, superiores a los 12 serotipos en común con la vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente (PPSV23) autorizada [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F] un mes después de la administración de la vacuna. La respuesta al serotipo 6A, que es específico de Prevenar 13, se evaluó por demostración de un incremento de 4 veces del título de OPA específico por encima de los niveles previos a la vacunación.

Se llevaron a cabo 5 estudios clínicos en Europa y Estados Unidos para evaluar la inmunogenicidad de Prevenar 13 en diferentes grupos de edad entre los 18 y los 95 años. Actualmente, los estudios clínicos con Prevenar 13 proporcionan datos de inmunogenicidad en adultos a partir de los 18 años de edad, incluyendo adultos a partir de los 65 años que habían sido vacunados previamente con una o más dosis de la vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente, 5 años antes de su inclusión en los estudios. En cada estudio se incluyeron adultos sanos e inmunocompetentes con enfermedades subyacentes estables que se sabe predisponen a los individuos a la infección neumocócica (por ejemplo, enfermedad cardiovascular crónica, enfermedad pulmonar crónica incluyendo asma, alteraciones renales, diabetes mellitus y enfermedad hepática crónica incluyendo hepatopatía alcohólica) y adultos con factores de riesgo como fumar o beber alcohol.

La inmunogenicidad y seguridad de Prevenar 13 se ha demostrado en adultos a partir de los 18 años, incluidos aquellos previamente vacunados con una vacuna antineumocócica de polisacáridos.

Adultos no vacunados previamente con la vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente

En un estudio comparativo directo, llevado a cabo en adultos de 60-64 años, los sujetos recibieron una dosis única de Prevenar 13 o de la vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente. En el mismo estudio, otro grupo de adultos de 50-59 años y otro grupo de adultos de 18-49 años recibió una dosis única de Prevenar 13.

En la Tabla 7 se comparan los títulos medios geométricos (TMGs) de OPA, 1 mes después de la dosis, en adultos de 60-64 años que recibieron una dosis única de Prevenar 13 o de vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos y en adultos de 50-59 años que recibieron una dosis única de Prevenar 13.

Tabla 7: TMGs de OPA en adultos de 60-64 años que recibieron Prevenar 13 o vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente (PPSV23) y en adultos de 50-59 años con Prevenar 13^{a,b,c}

Serotipos	Prevenar 13	Prevenar 13	PPSV23	Prevenar 13 50-59 años en relación con 60-64 años		Prevenar 13 en relación con PPSV23, 60-64 años	
	50-59 años N=350-384	60-64 años N=359-404	60-64 años N=367-402	Cociente de medias geométricas	(IC al 95%)	Cociente de medias geométricas	(IC al 95%)
TMG	TMG	TMG	TMG				
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	1726	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)

^a La no-inferioridad se definió como el límite inferior del IC al 95% bilateral del cociente de las medias geométricas mayor de 0,5.

^b Una respuesta superior estadísticamente significativa se definió como el límite inferior del IC al 95% bilateral del cociente de las medias geométricas mayor de 1.

^c Para el serotipo 6A[†], que es específico de Prevenar 13, una respuesta superior estadísticamente significativa se definió como el límite inferior del IC al 95% bilateral del cociente de las medias geométricas mayor de 2.

En los adultos de 60-64 años, los TMGs de OPA a Prevenar 13 fueron no inferiores a los inducidos con la vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente para los 12 serotipos

comunes a ambas vacunas. Para 9 serotipos, los títulos de OPA fueron superiores de forma estadísticamente significativa en los que recibieron Prevenar 13.

En los adultos de 50-59 años, los TMGs de OPA a los 13 serotipos de Prevenar 13 fueron no inferiores a las respuestas a Prevenar 13 en adultos de 60-64 años. Para 9 serotipos, las respuestas inmunes estuvieron relacionadas con la edad, mostrando respuestas mayores, de forma estadísticamente significativa, los adultos del grupo de 50-59 años que los adultos de 60-64 años.

En todos los adultos a partir de los 50 años que recibieron una dosis única de Prevenar 13, los títulos de OPA al serotipo 6A fueron significativamente superiores que en adultos a partir de los 60 años que recibieron una dosis única de la vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente.

Un año después de la vacunación con Prevenar 13 los títulos de OPA habían descendido en comparación con los obtenidos un mes después de la vacunación, sin embargo, los títulos de OPA para todos los serotipos se mantuvieron más altos que los niveles basales:

	TMGs de OPA - Niveles basales	TMGs de OPA- Niveles un año después de Prevenar 13
Adultos de 50-59 años no previamente vacunados con vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente	5 a 45	20 a 1234
Adultos de 60-64 años no previamente vacunados con vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente	5 a 37	19 a 733

En la tabla 8 se comparan los títulos medios geométricos (TMG) de OPA, un mes después de la dosis única de Prevenar 13 en los adultos de 18-49 años y en los adultos de 60-64 años.

3848

118

ORIGINAL

Proyecto de prospecto

PREVENAR 13

Página 23 de 42

Tabla 8: TMG de OPA en los adultos de 18-49 años y 60-64 años que recibieron Prevenir 13^{a,b}

Serotipo	18-49 años N = 836-866	60-64 años N = 359-404	Adultos de 18-49 años en relación con los adultos de 60-64 años	
	TMG ^b	TMG ^b	Cociente de medias geométricas	(IC al 95% ^c)
1	353	146	2,4	(2,03, 2,87)
3	91	93	1,0	(0,84, 1,13)
4	4747	2062	2,3	(1,92, 2,76)
5	386	199	1,9	(1,55, 2,42)
6A	5746	2593	2,2	(1,84, 2,67)
6B	9813	1984	4,9	(4,13, 5,93)
7F	3249	1120	2,9	(2,41, 3,49)
9V	3339	1164	2,9	(2,34, 3,52)
14	2983	612	4,9	(4,01, 5,93)
18C	3989	1726	2,3	(1,91, 2,79)
19A	1580	682	2,3	(2,02, 2,66)
19F	1533	517	3,0	(2,44, 3,60)
23F	1570	375	4,2	(3,31, 5,31)

^a La no-inferioridad se definió como el límite inferior del IC al 95% bilateral del cociente de las medias geométricas mayor de 0,5.

^b Una respuesta superior estadísticamente significativa se definió como el límite inferior del IC al 95% bilateral del cociente de las medias geométricas mayor de 1.

^c Los intervalos de confianza (IC) del cociente 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.

En los adultos de 18-49 años, los TMG de OPA para los 13 serotipos de Prevenir 13 fueron no inferiores a las respuestas observadas en los adultos de 60-64 años de edad.

Un año después de la vacunación con Prevenir 13, los títulos de OPA habían descendido en comparación con los obtenidos un mes después de la vacunación; sin embargo, los títulos de OPA para todos los serotipos se mantuvieron más altos que los niveles basales.

	TMG de OPA - niveles basales	TMG de OPA- niveles un año después de Prevenir 13
Adultos de 18-49 años no vacunados previamente con vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente	5 a 186	23 a 2948

Adultos previamente vacunados con la vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente (PPSV23)

Las respuestas inmunes a Prevenir 13 y a la vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente se compararon en un ensayo directo en adultos a partir de los 70 años de edad, que habían

LLD_Arg_EuSpc_13Jul2016_v1

Marta Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

3848

ORIGINAL

119

Proyecto de prospecto

PREVENAR 13

Página 24 de 42

recibido previamente una dosis única de PPSV23, al menos, 5 años antes de la vacunación del estudio.

En la Tabla 9 se comparan los TMGs de anticuerpos funcionales (OPA) obtenidos 1 mes después de la dosis en adultos a partir de 70 años de edad, previamente vacunados con la vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente que recibieron una dosis única de Prevenar 13 o de vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente.

Tabla 9 - TMGs de OPA en adultos a partir de 70 años vacunados con la vacuna antineumocócica de polisacáridos que recibieron Prevenar 13 o vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente (PPSV23)^{a,b,c}

Serotipos	Prevenar 13 N=400-426	PPSV23 N=395-445	TMGs de OPA con Prevenar 13 en relación con PPSV23	
	TMG de OPA	TMG de OPA	Cociente de medias geométricas	(IC al 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)

^a La no-inferioridad se definió como el límite inferior del IC al 95% bilateral del cociente de las medias geométricas mayor de 0,5.

^b Una respuesta superior estadísticamente significativa se definió como el límite inferior del IC al 95% bilateral del cociente de las medias geométricas mayor de 1.

^c Para el serotipo 6A[†], que es específico de Prevenar 13, una respuesta superior estadísticamente significativa se definió como el límite inferior del IC al 95% bilateral del cociente de las medias geométricas mayor de 2.

En los adultos vacunados con la vacuna antineumocócica de polisacáridos, al menos, 5 años antes de su inclusión en el estudio clínico, los TMGs de OPA a Prevenar 13 fueron no inferiores a las respuestas a la vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente para los 12 serotipos comunes. Además, en este estudio se demostraron TMGs de OPA superiores, de forma estadísticamente significativa, para 10 de los 12 serotipos comunes. Las respuestas inmunes al serotipo 6A fueron superiores, de forma estadísticamente significativa, tras la vacunación con Prevenar 13 que tras la vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente.

Un año después de la vacunación con Prevenar 13 en adultos a partir de los 70 años de edad, que habían sido vacunados previamente con la vacuna antineumocócica polisacárida 23

LLD_Arg_EuSpc_13Jul2016_v1

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

Proyecto de prospecto

PREVENAR 13

Página 25 de 42

valente, al menos, 5 años antes de su inclusión en el estudio, los títulos de OPA habían descendido en comparación con los obtenidos un mes después de la vacunación, sin embargo, los títulos de OPA para todos los serotipos se mantuvieron más altos que los niveles basales:

	TMGs de OPA - Niveles basales	TMGs de OPA- Niveles un año después de Prevenar 13
Adultos \geq 70 años vacunados con la vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente, al menos, 5 años antes	9 a 122	18 a 381

Respuestas inmunes en poblaciones especiales

Las personas con las enfermedades que se describen a continuación presentan un mayor riesgo de sufrir enfermedad neumocócica. Se desconoce la relevancia clínica de los niveles de anticuerpos obtenidos mediante Prevenar 13 en estas poblaciones especiales.

Anemia falciforme

Se llevó a cabo un estudio abierto, con un solo grupo, en Francia, Italia, el Reino Unido, los Estados Unidos de América, el Líbano, Egipto y Arabia Saudita, con dos dosis de Prevenar 13, administrado con seis meses de intervalo, en 158 niños y adolescentes de \geq 6 a $<$ 18 años con anemia falciforme, que habían sido previamente vacunados con una o más dosis de la vacuna antineumocócica de polisacáridos al menos seis meses antes del reclutamiento en el estudio. Después de la primera vacunación, Prevenar 13 indujo unas concentraciones de anticuerpos, determinadas mediante las concentraciones medias geométricas de IgG y los TMGs de OPA que fueron superiores de forma estadísticamente significativa, en comparación con los valores obtenidos antes de la vacunación. Después de la segunda dosis, las respuestas inmunes fueron comparables a las obtenidas con la primera dosis.

Un año después de la segunda dosis, las concentraciones de anticuerpos determinadas mediante las concentraciones medias geométricas de IgG y TMGs de OPA fueron más elevadas que las concentraciones anteriores a la primera dosis de Prevenar 13, salvo en el caso de las concentraciones medias geométricas de IgG de los serotipos 3 y 5, cuyo número fue similar.

Otros datos de inmunogenicidad de Prevenar (7-valente): niños con anemia falciforme

Se ha investigado la inmunogenicidad de Prevenar, en un estudio abierto y multicéntrico, en 49 lactantes con anemia falciforme. Se vacunó a los niños con Prevenar (tres dosis, con un mes de separación, a partir de los 2 meses de edad); 46 de estos niños recibieron también una vacuna antineumocócica de polisacáridos, entre los 15 y los 18 meses de edad. Después de la inmunización primaria, el 95,6 % de los sujetos tenían concentraciones de anticuerpos de al menos $0,35 \mu\text{g/ml}$ para todos los 7 serotipos encontrados en Prevenar. Después de la vacunación con la polisacárida, se observó un aumento significativo en las concentraciones de anticuerpos frente a los 7 serotipos, lo que sugiere que la memoria inmunológica estaba bien establecida.

Infección por HIV

Niños y adultos no vacunados previamente con una vacuna neumocócica

Los niños y adultos con infección por HIV, con un nivel de linfocitos CD4 \geq 200 células/ μl (media: 717,0 células/ μl), carga viral $<$ 50.000 copias/ml (media: 2090,0 copias/ml), sin enfermedad activa relacionada con el SIDA y no vacunados previamente con una vacuna

LLD_Arg_EuSpc_13Jul2016_v1

Maña Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

antineumocócica, recibieron tres dosis de Prevenar 13. Siguiendo las recomendaciones generales, se les administró a continuación una dosis única de la vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente. Las vacunas se administraron a intervalos de 1 mes. Se evaluaron las respuestas inmunes de 259-270 sujetos evaluables aproximadamente 1 mes después de la administración de cada dosis de la vacuna. Después de la primera dosis, las concentraciones de anticuerpos, determinadas mediante las concentraciones medias geométricas de IgG y los títulos medios geométricos de OPA inducidas por Prevenar 13 fueron superiores de forma estadísticamente significativa en comparación con los valores previos a la vacunación. Después de la segunda y la tercera dosis de Prevenar 13, las respuestas inmunes fueron similares o superiores a las obtenidas después de la primera dosis.

Adultos vacunados previamente con vacuna polisacárida antineumocócica 23 valente

Los adultos con infección por HIV, con edad ≥ 18 años con linfocitos CD4 ≥ 200 células/ μ l (media de 609,1 células/ μ l), y carga viral < 50.000 copias/ml (media de 330,6 copias/ml), que no presentaban enfermedad activa relacionada con el SIDA y que habían vacunado previamente con la vacuna antineumocócica de polisacáridos, administrada al menos seis meses antes de su reclutamiento en el estudio, recibieron tres dosis de Prevenar 13, en el reclutamiento del estudio, a los 6 y a los 12 meses después de la primera dosis de Prevenar 13. Se evaluaron las respuestas inmunes de 231-255 sujetos evaluables aproximadamente 1 mes después de la administración de cada dosis de Prevenar 13. Después de la primera dosis, Prevenar 13 produjo unas concentraciones de anticuerpos, determinadas mediante las concentraciones medias geométricas de IgG y los títulos medios geométricos de OPA, que fueron más altas, con significación estadística, en comparación con los valores obtenidos antes de la vacunación. Después de la segunda y la tercera dosis de Prevenar 13, las respuestas inmunes fueron comparables o más altas que las obtenidas después de la primera dosis. En el estudio, 162 sujetos habían recibido previamente una dosis de la vacuna antineumocócica de polisacáridos, 143 sujetos habían recibido 2 dosis y 26 sujetos más de 2 dosis de la vacuna antineumocócica de polisacáridos. Los sujetos que recibieron dos o más dosis previas de vacuna antineumocócica de polisacáridos, mostraron una respuesta inmune similar, en comparación con los sujetos que recibieron previamente una única dosis.

Trasplante de células madre hematopoyéticas

Los niños y adultos sometidos a un alotrasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) a una edad ≥ 2 años, con remisión hematológica completa de la enfermedad subyacente o con una remisión parcial muy buena en el caso del linfoma y el mieloma, recibieron tres dosis de Prevenar 13 con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. La primera dosis se administró entre 3 y 6 meses después del TCMH. Se administró una cuarta dosis (refuerzo) de Prevenar 13 6 meses después de la tercera dosis. Siguiendo las recomendaciones generales, se administró una dosis única de la vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente, 1 mes después de la cuarta dosis de Prevenar 13. Se evaluaron las respuestas inmunes de 168-211 sujetos evaluables, determinadas mediante las concentraciones medias geométricas de IgG, aproximadamente 1 mes después de la vacunación. Prevenar 13 indujo un aumento de las concentraciones de anticuerpos después de cada dosis. Las respuestas inmunes después de la cuarta dosis de Prevenar 13 aumentaron significativamente para todos los serotipos en comparación con los valores obtenidos después de la tercera dosis. Los títulos de anticuerpos funcionales (títulos de OPA) no se determinaron en este estudio.

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

ORIGINAL

3848

122

En un estudio clínico aleatorizado realizado en adultos de 60 a 64 años no vacunados con PPSV23 (Estudio 3), 223 personas recibieron PPSV23 seguido de Prevenar 13 un año después (PPSV23/Prevenar 13), y 478 personas recibieron solo Prevenar 13. Se midieron los valores de los anticuerpos de la actividad opsonofagocítica (opsonophagocytic activity, OPA) 1 mes después de la vacunación con Prevenar 13, y estos pueden observarse en la Tabla 10. Los títulos de las medias geométricas (GMT) de los anticuerpos de OPA en las personas que recibieron Prevenar 13 un año después de la administración de PPSV23 fueron menores en comparación con las personas que recibieron solo Prevenar 13. Del mismo modo, en análisis exploratorios en adultos ≥ 70 años previamente vacunados con PPSV23 en el Estudio 2, se observaron disminuciones de los GMT de OPA en aquellos pacientes que habían recibido Prevenar 13 un año después de la administración de PPSV23 en comparación con aquellos que recibieron solo Prevenar 13.

Tabla 10: GMT de OPA para los serotipos de Prevenar 13 en adultos de 60 a 64 años no vacunados con PPSV23 a quienes se administró Prevenar 13 solo o Prevenar 13 un año después de PPSV23 (Estudio 3) (PPSV23/Prevenar 13)^{†a}

Serotipo	Prevenar 13 N=410-457		PPSV23/Prevenar 13 N=180-196	
	GMT	(IC del 95 %)	GMT	(IC del 95 %)
1	207	(178; 241)	77	(61; 98)
3	75	(66; 85)	50	(41; 62)
4	2536	(2192; 2933)	935	(740; 1182)
5	215	(176; 262)	85	(64; 112)
6A**	2766	(2333; 3278)	1133	(876; 1465)
6B	1948	(1614; 2352)	710	(529; 953)
7F	1063	(869; 1302)	126 ^{††}	(86; 185)
9V	767	(620; 949)	114 ^{††}	(77; 169)
14	650	(525; 806)	435	(323; 586)
18C	1576	(1321; 1881)	564	(418; 762)
19A	709	(619; 811)	289	(236; 354)
19F	711	(596; 849)	286	(217; 377)
23F	354	(284; 441)	124	(88; 173)

[†]No se midió OPA para los 11 serotipos específicos de PPSV23 que no están incluidos en Prevenar 13

^{††} Los valores individuales del ensayo de OPA por debajo del límite inferior de cuantificación (*lower limit of quantitation*, LLOQ) del ensayo se establecieron en un valor de 1:4 (1/2 del límite de detección del ensayo) con el fin de calcular el GMT de OPA.

^a Población con inmunogenicidad evaluable.

^{†††} Estos valores de las GMT para los serotipos 7F y 9V se encuentran por debajo del LLOQ del ensayo correspondiente.

^{**}6A es un serotipo único de Prevenar 13, que no está incluido en PPSV23.

GMT = título de la media geométrica

Nota: el número de NCT de Clinical trials.gov es: NCT00574548.

No existen datos disponibles sobre un intervalo posológico mayor a 1 año. No existen datos disponibles sobre la respuesta a la administración de Prevenar 13 un año después de la administración de PPSV23 en personas previamente no vacunadas.

Además, en el Estudio 3, 266 personas recibieron Prevenar 13 seguida de PPSV23 un año después (Prevenar 13/PPSV23). Los GMT de los anticuerpos medidos OPA después de la administración de PPSV23 un año después de administrar Prevenar 13 (Prevenar 13/PPSV23) fueron no inferiores a los observados después de una dosis única de PPSV23 (N=237) para los 12 serotipos comunes [el límite inferior del IC del 95 % para el cociente del GMT [Prevenar 13/PPSV23 respecto de PPSV23] fue > 0,5] (ver Tabla 11). En el Estudio 1, que se realizó en adultos de 60 hasta 64 años no vacunados con PPSV23, 108 personas recibieron PPSV23 de 3,5 a 4 años después de PCV13 (Prevenar 13/PPSV23) y 414 recibieron una dosis única de PPSV23. Cocientes de GMT de OPA serotipo específico mayores [(Prevenar 13/PPSV23)/PPSV23] se observaron en comparación con el intervalo posológico de un año en el Estudio 3.

Tabla 11: GMT de OPA para los serotipos de Prevenar 13 en adultos de 60 a 64 años no vacunados con PPSV23 a quienes se les administró PPSV23 un año después de Prevenar 13 con respecto a PPSV23 solo (Estudio 3) ^{† a}						
Serotipo	Prevenar 13/PPSV23 N=216-233		PPSV23 N=214-229		Cociente de la GMT (Prevenar 13/PPSV23 a PPSV23) e IC del 95 %	
	GMT	IC del 95 %	GMT	IC del 95 %	Cociente	IC del 95 %
1	148	(124; 177)	148	(1178; 186)	1,0	0,75; 1,33
3	125	(109; 143)	80	(68; 96)	1,6	1,24; 1,94
4	1385	(1171; 1639)	1357	(1023; 1799)	1,0	0,74; 1,41
5	199	(161; 246)	140	(107; 184)	1,4	1,01; 2,00
6A**	1268	(1010; 1592)	275	(194; 388)	4,6	3,05; 6,98
6B	1215	(965; 1528)	706	(522; 954)	1,7	1,18; 2,51
7F	537	(422; 683)	331	(234; 469)	1,6	1,07; 2,47
9V	373	(268; 518)	288 ^{††}	(198; 419)	1,3	0,79; 2,12
14	622	(486; 796)	734	(544; 990)	0,8	0,58; 1,25
18C	1062	(863; 1308)	789	(586; 1062)	1,3	0,94; 1,93
19A	467	(404; 541)	376	(303; 466)	1,2	0,96; 1,61
19F	774	(642; 934)	509	(386; 673)	1,5	1,09; 2,12
23F	198	(965; 1528)	70	(522; 954)	2,8	1,86; 4,35

No se midió OPA para los 11 serotipos específicos de PPSV23 que no están incluidos en Prevenar 13.
[†] Los valores individuales del ensayo de OPA por debajo del límite inferior de cuantificación (*lower limit of quantitation*, LLOQ) del ensayo se establecieron en un valor de 1:4 (1/2 del límite de detección del ensayo) con el fin de calcular el GMT de OPA
^a Población con inmunogenicidad evaluable.
^{††} Este valor de la GMT para el serotipo 9V se encuentra por debajo del LLOQ del ensayo.
 **6A es un serotipo específico de Prevenar 13 que no está incluido en PPSV23. Las GMT de OPA anti-6A fueron de carácter descriptivo.
 GMT=medias geométricas de los valores.
 Nota: el número de NCT de Clinical trials.gov es: NCT00574548.

ORIGINAL

3848

J24

Proyecto de prospecto

PREVENAR 13

Página 29 de 42

Estudios clínicos para evaluar la administración de Prevenar 13 con la vacuna estacional trivalente inactivada contra la influenza (TIV) en adultos que no recibieron previamente PPSV23

En dos estudios clínicos aleatorizados, doble ciego se evaluó la inmunogenicidad de Prevenar 13 administrada con TIV (otoño 2007/ primavera 2008, cepas A/H1N1, A/H3N2 y B) en adultos de 50 a 59 años no vacunados previamente con PPSV23 (Estudio 5, realizado en Estados Unidos) y en adultos ≥ 65 años (Estudio 6, realizado en Europa).

En cada estudio clínico un grupo recibió concomitante Prevenar 13 y TIV, seguidas aproximadamente un mes después de placebo. El otro grupo recibió en forma concomitante TIV y placebo, seguidos aproximadamente un mes después de Prevenar 13.

Las respuestas de anticuerpos provocadas por TIV se midieron mediante un ensayo de inhibición de la hemaglutinación (HAI) un mes después de la vacunación con TIV. La proporción de sujetos que alcanzaron un aumento ≥ 4 veces en el título de HAI (pacientes respondedores) para cada cepa de TIV fue evaluada 1 mes después de la vacunación. La no inferioridad se alcanzó para cada antígeno de la vacuna TIV si se tiene en cuenta que el límite inferior del IC del 95% para la diferencia en las proporciones de pacientes respondedores era $> -10\%$.

En adultos de 50 a 59 años se alcanzó la no inferioridad respecto de las 3 cepas de TIV después de administrar Prevenar 13 en forma concomitante con TIV en comparación con TIV sola.

En adultos de ≥ 65 años se alcanzó la no inferioridad respecto de A/H1N1 y las cepas B, pero no respecto de A/H3N2, dado que el límite inferior del IC del 95% fue de $-10,4\%$.

Los estudios también evaluaron las respuestas de los anticuerpos de Prevenar 13 cuando se administró Prevenar 13 de manera concomitante con TIV en comparación con la administración de Prevenar 13 sola. Se midieron las respuestas de anticuerpos antipolisacáridos (IgG) mediante ELISA un mes después de la vacunación de un subgrupo de sujetos con Prevenar 13. Se demostró la no inferioridad cuando el límite inferior del IC del 95% bilateral para los cocientes de GMC de la IgG (Prevenar 13+TIV en relación con Prevenar 13 solo) era $> 0,5$. En un análisis posterior, se evaluó la respuesta de anticuerpos de OPA con el mismo criterio.

En adultos de 50 años a 59 años de edad, la respuesta de anticuerpos IgG determinados por ELISA, alcanzó la no inferioridad para los 13 serotipos después de la administración concomitante de Prevenar 13 con TIV, en comparación con Prevenar 13 administrada sola y la no inferioridad para los cocientes GMT de OPA se observó para 8 de los 13 serotipos.

En adultos de ≥ 65 años de edad, la respuesta de anticuerpos IgG determinados por ELISA, alcanzó la no inferioridad para 12 de los 13 serotipos después de la administración concomitante de Prevenar 13 con TIV, en comparación con Prevenar 13 administrada sola y la no inferioridad para los cocientes GMT de OPA se observó para 10 de los 13 serotipos.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

LLD_Arg_EuSpc_13Jul2016_v1

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

9

ORIGINAL

3848
J25

Proyecto de prospecto

PREVENAR 13

Página 30 de 42

Para inyección intramuscular únicamente.

La dosis recomendada es de 0,5 ml administrada por vía intramuscular teniendo cuidado de no inyectarla en o cerca de nervios y vasos sanguíneos. *Los sitios preferidos son la zona anterolateral del muslo en lactantes o el músculo deltoides del brazo en los niños y adultos.* La vacuna no debe inyectarse en la zona glútea. No administrar Prevenar 13 por vía intravascular.

La vacuna no debe administrarse por vía intradérmica, subcutánea o endovenosa debido a que no se ha evaluado la seguridad e inmunogenicidad de estas vías de administración.

Los productos parenterales deben examinarse visualmente para detectar partículas o decoloración antes de la administración. No utilizar la vacuna si el contenido no fuera una suspensión homogénea.

No se dispone de datos con respecto a si la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente ó 13 valente son intercambiables con otras vacunas antineumocócicas conjugadas que contengan una proteína transportadora diferente a la CRM₁₉₇.

Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años

Se recomienda que los lactantes que reciban una primera dosis de Prevenar 13 completen la serie de vacunación con Prevenar 13.

• **Plan de Vacunación**
Vacunación primaria

El esquema recomendado de vacunación es a los 2, 4, 6 meses con una dosis de refuerzo entre los 12 y 15 meses de edad o según recomendaciones oficiales.

En los lactantes, la serie recomendada de inmunización con Prevenar 13 comprende tres dosis de 0,5 ml cada una, con un intervalo de aproximadamente 2 meses entre sí, seguida de una cuarta dosis de 0,5 ml a los 12-15 meses de edad. La edad habitual para la primera dosis es a los 2 meses, pero puede aplicarse ya a las 6 semanas de vida. El intervalo posológico recomendado entre las dosis es de 4 a 8 semanas. La cuarta dosis debe administrarse aproximadamente a los 12-15 meses de edad y por lo menos 2 meses después de la tercera dosis.

Plan de vacunación con Prevenar 13 para lactantes y niños hasta 15 meses de edad				
Dosis	1ª Dosis*†	2ª Dosis†	3ª Dosis†	4ª Dosis‡
Edad al administrar la dosis	2 meses	4 meses	6 meses	12-15 meses
* La primera dosis puede administrarse ya a las 6 semanas de edad. † El intervalo posológico recomendado es de 4 a 8 semanas. ‡ La cuarta dosis debe administrarse aproximadamente a los 12-15 meses de edad y por lo menos 2 meses después de la tercera dosis.				

LLD_Arg_EuSpc_13Jul2016_v1

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

En forma alternativa, cuando se administre Prevenar 13 como parte del calendario de vacunación infantil, podrá considerarse un régimen de tres dosis. La primera dosis puede administrarse a partir de los 2 meses de edad, con una segunda dosis 2 meses después y una tercera dosis (de refuerzo) recomendada entre los 11 y 15 meses de edad. (Ver Eficacia Clínica).

Lactantes prematuros (< 37 semanas de gestación)

En los lactantes prematuros, la serie recomendada de inmunización consta de cuatro dosis, cada una de 0,5 ml. La serie primaria para el lactante consta de tres dosis, la primera se administra a los 2 meses, con un intervalo mínimo de 1mes entre las dosis. La primera dosis puede administrarse desde las seis semanas de edad. Se recomienda una cuarta dosis (refuerzo) entre los 11 y los 15 meses de edad (ver Advertencias, Precauciones e Interacciones).

En niños que superen la edad del calendario de vacunación, se aplicará el siguiente plan de vacunación con Prevenar 13:

Calendario de vacunación con Prevenar 13 para niños no vacunados con anterioridad ≥ 7 meses de edad	
Edad en el momento de la Primera Dosis	Número Total de Dosis de 0,5 ml
7-11 meses de edad	3*
12-23 meses de edad	2†
2 - 17 años	1
* 2 dosis administradas con por lo menos 4 semanas de diferencia entre sí; tercera dosis luego de cumplir 1 año, por lo menos 2 meses después de la segunda dosis.	
† 2 dosis separadas con un intervalo de por lo menos 2 meses.	

Calendario de vacunación con Prevenar 13 en lactantes y niños ya vacunados con la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente (serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F de *Streptococcus pneumoniae*):

Prevenar 13 contiene los mismos 7 serotipos contenidos en la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente (Prevenar) y se elabora con la misma tecnología de conjugados que emplea la misma proteína transportadora CRM₁₉₇. Los niños que han comenzado la vacunación con la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente pueden completar la inmunización cambiándose a Prevenar 13 en cualquier momento dentro del plan. En los estudios clínicos, el perfil de inmunogenicidad y el de seguridad son similares. Los niños de 12 meses a 59 meses que han recibido 4 dosis de la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente pueden recibir una dosis de Prevenar 13 para provocar respuesta inmune a los seis serotipos adicionales. Esta dosis de refuerzo de Prevenar 13 debe administrarse con un intervalo de por lo menos 8 semanas después de la cuarta dosis de la vacuna

antineumocócica conjugada 7 valente. Los niños y adolescentes de 5 a 17 años de edad pueden recibir una sola dosis de Prevenar 13 si fueron previamente vacunados con una o más dosis de Prevenar. Esta dosis de Prevenar 13 debe ser administrada con un intervalo de por lo menos 8 semanas después de la última dosis de Prevenar (7 valente).

La inmunidad protectora contra los seis nuevos serotipos contenidos en Prevenar 13 necesita una posología acorde con la edad según lo anteriormente indicado.

Adultos de ≥ 18 años y personas de edad avanzada
Prevenar 13 debe administrarse como una única dosis.

Si la administración de PPSV23 se considera apropiada, Prevenar 13 debe administrarse en primer lugar, independientemente del estado previo de vacunación (Ver Interacciones y Acción farmacológica).

Poblaciones especiales

Las personas con enfermedades subyacentes que predispongan a una enfermedad neumocócica invasiva (por ejemplo, enfermedad de células falciformes o infección por el HIV), incluidos los vacunados previamente con una o más dosis de PPSV23, pueden recibir al menos una dosis de Prevenar 13 (ver Acción Farmacológica).

En individuos con trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT), la serie recomendada de inmunización consta de cuatro dosis de Prevenar 13, cada una de 0,5 ml. La serie primaria comprende tres dosis, y la primera entre los 3 y 6 meses después de HSCT, con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis. Se recomienda una cuarta dosis (de refuerzo) 6 meses después de la tercera (ver Acción Farmacológica).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a alguno de los componentes de la vacuna, incluido el toxoide diftérico.

ADVERTENCIAS

- Al igual que con todas las vacunas inyectables, se deberá contar siempre con la inmediata disponibilidad de supervisión y tratamiento médico adecuado ante la eventualidad poco probable de una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna (Ver *Reacciones Adversas*).
- Las afecciones menores, tales como infecciones respiratorias leves con o sin febrícula, por lo regular no constituyen contraindicaciones. La decisión de administrar o postergar la vacunación debido a una enfermedad febril de reciente comienzo o en curso dependerá en gran medida de la severidad de la sintomatología y de su etiología. La administración de Prevenar 13 deberá posponerse en aquellas personas con cuadros febriles agudos graves.
- Prevenar 13, al igual que toda inyección intramuscular, debe administrarse con precaución en lactantes o niños con trombocitopenia u otros trastornos de la coagulación o en aquellos que reciban tratamiento anticoagulante.
- Prevenar 13 sólo protegerá contra los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* contenidos en la vacuna y no contra otros microorganismos causantes de infecciones invasivas, neumonía u otitis media. Esta vacuna no es apta para el tratamiento de infecciones activas.

ORIGINAL

3848
J28

Proyecto de prospecto

PREVENAR 13

Página 33 de 42

- Al igual que con todas las vacunas, Prevenar 13 puede no proteger a todos los individuos que reciben la vacuna de las enfermedades neumocócicas.

PRECAUCIONES

- Se dispone de datos limitados sobre la seguridad y la inmunogenicidad para las personas con enfermedad de células falciformes, infección por HIV o con trasplante de células madre hematopoyéticas. No se dispone de datos de inmunogenicidad y seguridad sobre Prevenar 13 en individuos de otros grupos inmunocomprometidos, incluyendo aquellos con mayor riesgo de contraer enfermedades neumocócicas invasivas (por ejemplo, neoplasias malignas, o síndrome nefrótico). Los individuos de estos grupos pueden presentar una respuesta de anticuerpos reducida a la inmunización activa debido al grado de deterioro de la respuesta inmunitaria. La vacunación en grupos de alto riesgo deberá considerarse según cada caso en particular.
- Este medicamento comprende menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, está prácticamente "libre de sodio"
- Los escasos datos disponibles han demostrado que la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente (serie primaria de tres dosis) induce una respuesta inmunitaria aceptable en lactantes con drepanocitosis, con un perfil de seguridad similar al observado en grupos sin alto riesgo.
- La vacuna antineumocócica conjugada no reemplaza a la vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente (PPSV23) en niños ≥ 24 meses con drepanocitosis, asplenia, infección por HIV, enfermedades crónicas o de otra forma inmunocomprometidos. No se dispone de información sobre la vacunación secuencial con Prevenar 13 seguida de la vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente; los datos sobre la vacunación secuencial con la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente seguida de PPSV23 son escasos.
- Al igual que con todas las vacunas pediátricas inyectables, deberá considerarse el posible riesgo de apnea al administrar la serie primaria de inmunización a los lactantes prematuros. Deberá considerarse la necesidad de monitoreo durante por lo menos 48 horas después de la vacunación en lactantes muy prematuros (nacidos ≤ 30 semanas de gestación) que permanecen hospitalizados en el momento de la administración recomendada. Debido a que el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, no debe aplazarse o retrasarse la vacunación.
- Cuando Prevenar 13 se administra de forma concomitante con Infanrix hexa (DTPa-HB-VPI/Hib), las tasas de reacciones febriles son similares a las observadas con la administración concomitante de Prevenar (7-valente) y DTPa-HB-VPI/Hib. Con la administración concomitante de Prevenar 13 y DTPa-HB-VPI/Hib se observó un aumento de las tasas de notificación de convulsiones (con o sin fiebre) y episodios de hiporrespuesta hipotónica (EHH) (ver Reacciones Adversas).

Embarazo

Embarazo categoría B

Un estudio experimental de toxicidad reproductiva realizado en conejas a una dosis que equivale aproximadamente a 20 veces la dosis humana (sobre una base de mg/kg) no reveló indicios de deterioro en la fertilidad ni daño al feto debido a Prevenar 13. Sin embargo, no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Por lo tanto, se debe evitar el uso de Prevenar 13 durante el embarazo.

Lactancia

LLD_Arg_EuSpc_13Jul2016_v1

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

Proyecto de prospecto

PREVENAR 13

Página 34 de 42

No se ha establecido la seguridad durante la lactancia.
Se desconoce si los antígenos o anticuerpos generados por la vacuna pasan a la leche materna.

Empleo en pediatría

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Prevenar 13 en niños menores de 6 semanas o a partir de los 6 años (Ver Posología y Forma de Administración).

Empleo en geriatría

Del total de sujetos que recibieron Prevenar 13 (n= 5667), 3051 de 5677 sujetos (53.8%) tenían 65 años o más y 1266 de 5667 sujetos (22.3%) tenían 75 años o más.

Las respuestas de anticuerpos a Prevenar 13 fueron inferiores en personas mayores de 65 años en comparación con las respuestas de anticuerpos en personas de 50 a 59 años.

No se observaron diferencias generales en los resultados seguridad en personas de \geq 65 años en comparación con personas de 50 a 59 años.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Prevenar 13 sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, algunos de los efectos mencionados en la sección REACCIONES ADVERSAS pueden afectar de forma temporal a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

INTERACCIONES

Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad

Prevenar 13 puede administrarse con cualquiera de los siguientes antígenos vacunales, ya sea como vacuna monovalente o combinada contra: difteria, tétanos, pertussis con componente acelular o celular, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielitis inactivada, hepatitis B, meningococos serogrupo C, sarampión, paperas, rubéola y varicela. Los estudios clínicos demostraron que no se altera la respuesta inmunitaria ni el perfil de seguridad de las vacunas administradas.

Los datos de un estudio clínico de postcomercialización evaluando el efecto del uso profiláctico de antipiréticos (ibuprofeno y paracetamol) sobre la respuesta inmune a Prevenar 13 sugieren que la administración concomitante o en el mismo día de paracetamol puede reducir la respuesta inmune a Prevenar 13 tras la serie primaria de vacunación. Las respuestas tras la dosis de refuerzo administrada a los 12 meses no se modificaron. Se desconoce el significado clínico de esta observación.

Niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad

No hay datos disponibles actualmente sobre el uso concomitante con otras vacunas.

Los estudios anteriores con la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente y vacunas antirrotavíricas han demostrado que no se ven alteradas las respuestas inmunitarias de los siete serotipos neumocócicos de la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente y la vacuna antirrotavírica. No es probable que se observen diferencias en la respuesta inmunitaria de los seis serotipos adicionales o de la vacuna antirrotavírica en Prevenar 13.

LLD_Arg_EuSpc_13Jul2016_v1

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL

3848

J30

Proyecto de prospecto

PREVENAR 13

Página 35 de 42

Cuando se administró Prevenar 13 en estudios clínicos concomitantemente, pero en diferentes localizaciones o por distintas vías, con la vacuna antirrotavírica o vacuna antihepatitis A, no se observaron cambios en el perfil de seguridad de los lactantes.

Adultos de 18 años a 49 años de edad

No existen datos disponibles sobre la administración concomitante con otras vacunas.

Adultos de 50 años de edad o mayores

Prevenar 13 puede administrarse concomitantemente con la vacuna trivalente inactivada (VTI) frente a los virus de la gripe estacional.

En dos estudios realizados en adultos de 50-59 años y a partir de los 65 años, se demostró que Prevenar 13 puede administrarse concomitantemente con la vacuna trivalente inactivada frente a los virus de la gripe (VTI). Las respuestas a los tres antígenos de la VTI fueron comparables cuando la VTI se administró sola o cuando se administró de forma concomitante con Prevenar 13.

Cuando Prevenar 13 se administró concomitantemente con la VTI, las respuestas inmunes a Prevenar 13 fueron más bajas en comparación con las obtenidas cuando se administró Prevenar 13 sola, sin embargo, no se produjo ningún efecto a largo plazo en el número de anticuerpos circulantes.

En un tercer estudio en adultos de 50-93 años de edad, se demostró que Prevenar 13 se puede administrar de forma concomitante con la vacuna tetravalente inactivada frente a la gripe estacional (QIV). Las respuestas inmunes a las cuatro cepas de la QIV fueron no inferiores cuando Prevenar 13 se administró de forma concomitante con la QIV, en comparación con las obtenidas cuando se administró la QIV sola.

Las respuestas inmunes a Prevenar 13 fueron no inferiores cuando Prevenar 13 se administró de forma concomitante con la QIV en comparación con las obtenidas cuando se administró Prevenar 13 sola. Al igual que con la administración concomitante de las vacunas trivalentes, las respuestas inmunes a algunos serotipos de neumococo fueron menores cuando ambas vacunas se administraron de forma concomitante.

No se ha estudiado la administración concomitante con otras vacunas.

Las diferentes vacunas inyectables siempre deben administrarse en distintos lugares de vacunación.

No se ha estudiado la administración concomitante de Prevenar 13 y la vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos. En los estudios clínicos en los que Prevenar 13 se administró 1 año después de la vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente, las respuestas inmunes fueron más bajas para todos los serotipos en comparación con las obtenidas cuando Prevenar 13 fue administrado a sujetos que no habían sido previamente inmunizados con la vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente. Se desconoce el significado clínico de este hallazgo.

REACCIONES ADVERSAS

El análisis de las tasas de notificación post-comercialización sugiere un potencial aumento del riesgo de convulsiones, con o sin fiebre, y de episodios de hiporrespuesta hipotónica, al comparar los grupos que notificaron el uso de Prevenar 13 con DTPa-HB-VPI/Hib con los que notificaron el uso de Prevenar 13 solamente.

LLD_Arg_EuSpc_13Jul2016_v1

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad

Se evaluó la seguridad de la vacuna en 13 estudios clínicos controlados en los que se administraron aproximadamente 15.000 dosis a 4.729 lactantes sanos con edades comprendidas entre 6 semanas y 16 meses. En todos los estudios, Prevenar 13 se coadministró con vacunas pediátricas de rutina.

En un estudio de actualización del calendario de vacunación, se evaluó también la seguridad de 354 niños (7 meses a 5 años de edad) que recibieron por lo menos 1 dosis de Prevenar 13. La frecuencia esperada de reacciones adversas se presenta en las siguientes categorías de frecuencia del Consejo para la Organización Internacional de Ciencias Médicas (CIOMS):

Muy comunes:	≥10%
Comunes:	≥1% y <10%
Infrecuentes:	≥0,1% y <1%
Raras:	≥0,01% y <0,1%
Muy raras:	<0,01%

Reacciones adversas de estudios clínicos con Prevenar 13**Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad**

Datos provenientes de estudios clínicos en los que se administró PREVENAR 13 en forma simultánea con otras vacunas infantiles.

Clasificación por sistema y órgano	Reacción adversa
Trastornos metabólicos y nutricionales	
Muy comunes:	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	
Muy comunes:	Irritabilidad
Infrecuentes:	Llanto
Trastornos del sistema nervioso	
Muy comunes:	Somnolencia/aumento del sueño; sueño inquieto/disminución del sueño
Infrecuentes:	Convulsiones (incluidas convulsiones febriles)
Raras:	Episodio hipnótico- hiporreactivo
Trastornos gastrointestinales	
Comunes:	Diarrea, vómitos
Trastornos del sistema inmunitario	
Raras:	Reacción de hipersensibilidad incluido edema facial, disnea, broncoespasmo
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	
Comunes:	Exantema
Infrecuentes:	Urticaria o exantema similar a la urticaria
Trastornos generales y en el sitio de la administración	
Muy comunes:	Fiebre; eritema, induración/inflamación o dolor/hiperestesia en el sitio de vacunación; Induración/inflamación o eritema mayor de 2,5 cm - 7 cm en el sitio de vacunación (después de la dosis de refuerzo y en niños de 2 a 5 años)

3848

ORIGINAL

132

Proyecto de prospecto

PREVENAR 13

Página 37 de 42

Comunes: Fiebre superior a 39°C; induración/inflamación o eritema mayor de 2,5 cm - 7 cm en el sitio de vacunación (después de la serie primaria); dolor/hiperestesia en el sitio de vacunación con limitación del movimiento

Infrecuentes: Induración/inflamación o eritema mayor de 7 cm en el sitio de vacunación

LLD_Arg_EuSpc_13Jul2016_v1


Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

Niños y adolescentes entre 6 y 17 años de edad

Se evaluó la seguridad en 592 niños de 6 a 17 años de edad, 294 niños de 5 a 10 años fueron previamente vacunados con al menos una dosis de Prevenar y 298 niños de 10 a 17 años que no habían recibido la vacuna contra el neumococo.

Las reacciones adversas más comunes en niños y adolescentes de 6 a 17 años de edad fueron:

**Clasificación por sistema y Reacción Adversa
órgano**

Trastornos del sistema nervioso:

Comunes: Dolores de cabeza

Trastornos gastrointestinales:

Muy comunes: Disminución del apetito

Comunes: Vómito; diarrea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Comunes: Erupciones, urticaria o erupciones similar a urticaria

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:

Muy comunes: Irritabilidad; cualquier eritema en el sitio de vacunación; induración/inflamación o dolor/sensibilidad; somnolencia, sueño no reparador, dolor a la palpación en el sitio de vacunación (incluyendo limitación del movimiento)

Comunes: Pirexia

Otros eventos adversos observados previamente en lactantes y en niños de 6 semanas a 5 años de edad pueden ser también aplicables a este grupo de edad, pero no se observaron en este estudio, posiblemente debido al tamaño pequeño de la muestra.

Información adicional en poblaciones especiales

Los niños y los adolescentes con enfermedad de células falciformes, infección por HIV o trasplante de células madre hematopoyéticas presentan frecuencias similares de reacciones adversas, salvo que las cefaleas, los vómitos, la diarrea, la fiebre, la fatiga, la artralgia y la mialgia fueron muy frecuentes.

Adultos de ≥ 18 años y personas de edad avanzada

Se evaluó la seguridad en 7 estudios clínicos que incluyeron 91.593 adultos con edades comprendidas entre 18 y 101 años. Se administró Prevenar 13 a 48.806 adultos; 2616 (5,4%) adultos entre 50 y 64 años de edad y 45.291 (92,8%) adultos de 65 años y más.

Uno de los 7 estudios incluyó un grupo de adultos ($n = 899$) de entre 18 y 49 años de edad que recibieron Prevenar 13 y que no habían sido previamente vacunados con la vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos. De los receptores de Prevenar 13, se había vacunado previamente a 1916 adultos con la PPSV23 al menos 3 años antes de la inscripción, y 46.890 eran adultos no vacunados con la PPSV23.

Se observó una tendencia hacia una menor frecuencia de reacciones adversas asociada con el aumento de edad. Los adultos de > 65 años de edad (independientemente de su estado de vacunación previo) informaron de menos reacciones adversas que los adultos más jóvenes, siendo las reacciones adversas generalmente más frecuentes entre los adultos más jóvenes, de entre 18 y 29 años de edad.

En general, las categorías de frecuencia fueron similares en todos los grupos de edad, salvo para los vómitos, que fueron muy frecuentes ($\geq 1/10$) en los adultos de entre 18 y 49 años de edad y frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$) en todos los demás grupos de edad, y la pirexia, que fue muy frecuente en los adultos de entre 18 y 29 años de edad y frecuentes en todos los demás grupos de edad. El dolor intenso/dolor a la palpación en el lugar de vacunación y la alteración importante del movimiento del brazo fueron muy frecuentes en los adultos de entre 18 y 39 años y frecuentes en todos los demás grupos de edad.

Reacciones adversas en estudios clínicos en adultos

En 6 de los estudios y durante 7 días en el estudio restante, se monitorizaron diariamente las reacciones locales y eventos sistémicos después de cada vacunación durante 14 días. Las siguientes frecuencias se basan en las reacciones adversas que se consideraron relacionadas con la vacunación con Prevenar 13 en adultos:

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy frecuentes: Disminución del apetito

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes: Cefaleas

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: Diarrea; vómitos (en los adultos de entre 18 y 49 años de edad)
Frecuentes: Vómitos (en los adultos de 50 años y mayores)
Poco frecuentes: Náuseas

Trastornos del sistema inmunológico:

Poco frecuentes: Reacción de hipersensibilidad, incluidos edema facial, disnea, broncoespasmo

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Muy frecuentes: Erupción (rash)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy frecuentes: Escalofríos; fatiga; eritema en el sitio de vacunación; induración/tumefacción en el sitio de vacunación; dolor/dolor a la palpación en el sitio de la vacunación (dolor intenso/dolor a la palpación en el sitio de la vacunación en los adultos de entre 18 y 39 años de edad); limitación del movimiento del brazo (limitación importante del movimiento del brazo muy frecuente en los adultos de entre 18 y 29 años)
Frecuentes: Fiebre (muy frecuente en los adultos de entre 18 y 29 años de edad)
Poco frecuentes: Linfadenopatía localizada en la zona del lugar de vacunación

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Artralgia; mialgia

En general, no se observaron diferencias significativas en las frecuencias de reacciones adversas cuando se administró Prevenar 13 a adultos previamente vacunados con PPSV23.

Información adicional en poblaciones especiales:

Los adultos con infección por HIV presentaron frecuencias similares de reacciones adversas, salvo que la pirexia y los vómitos fueron muy frecuentes, y las náuseas, frecuentes.

Los adultos con trasplante de células madre hematopoyéticas presentaron frecuencias similares de reacciones adversas, salvo que la pirexia y los vómitos fueron muy frecuentes.

Se observaron frecuencias más altas en algunas reacciones sistémicas monitorizadas cuando se administró Prevenar 13 concomitantemente con la vacuna trivalente inactivada frente al virus de la gripe (VTI) comparado con la vacuna VTI administrada sola (cefalea, escalofríos, erupción, disminución del apetito, artralgia y mialgia) o con Prevenar 13 administrado solo (cefalea, fatiga, escalofríos, disminución del apetito y artralgia).

Reacciones adversas en estudios clínicos en adultos de administración concomitante de Prevenar 13 y TIV

La seguridad de la administración concomitante de Prevenar 13 con TIV se evaluó en 2 estudios en adultos de 50 a 59 años y adultos ≥65 años no vacunados con PPSV23.

3848

136

ORIGINAL

Proyecto de prospecto

PREVENAR 13

Página 41 de 42

Las frecuencias de las reacciones locales dentro de los 14 días posteriores a la vacunación en adultos de 50 a 59 años y adultos de ≥ 65 fueron similares después de que se administrara Prevenar 13 con TIV en comparación con la administración de Prevenar 13 sola, con la excepción de enrojecimiento moderado en el sitio de inyección, el cual fue mayor cuando Prevenar 13 se administró concomitantemente con TIV.

Un aumento en algunas reacciones sistémicas informadas dentro de los 14 días posteriores a la vacunación fue observado cuando Prevenar 13 se administró concomitantemente con TIV en comparación con la administración de TIV sola (dolor de cabeza, escalofríos, erupción, disminución del apetito, dolor muscular y articular) o con la administración de Prevenar 13 sola (fatiga, dolor de cabeza, escalofríos, disminución del apetito y dolor articular).

Reacciones adversas de la experiencia post-comercialización con Prevenar 13

A pesar de no haberse observado las siguientes reacciones adversas al medicamento en los estudios clínicos, las mismas son consideradas reacciones adversas a Prevenar 13 debido a que fueron informadas durante la experiencia post-comercialización.

Debido a que estas reacciones derivan de informes espontáneos, las frecuencias no pueden ser determinadas y, por lo tanto, son consideradas como desconocidas.

Clasificación por sistema Reacción adversa y órgano

Trastornos del sistema hemolinfático

Linfadenopatía localizada en la región del sitio de vacunación

Trastornos del sistema inmunitario

Reacción anafiláctica/anafilactoidea incluido shock

Trastornos de piel y tejido subcutáneo

Edema angioneurótico; eritema multiforme

Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración

Dermatitis, urticaria, o prurito en el sitio de vacunación

SOBREDOSIS

La sobredosis con Prevenar 13 es improbable debido a su presentación en jeringa prellenada. Sin embargo, se han presentado informes de sobredosis con Prevenar 13 definidos como dosis subsiguientes administradas con un intervalo menor al recomendado respecto de la dosis anterior. En general, los eventos adversos informados por sobredosis concuerdan con los informados con dosis administradas en el esquema recomendado de Prevenar 13.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con alguno de los Centros de Toxicología del país. Entre otros:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/658-7777

Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan": (011) 4943-1455

AGITAR BIEN ANTES DE USAR.

CONSERVAR EN HELADERA (entre 2°C - 8°C). NO CONGELAR.

LLD_Arg_EuSpc_13Jul2016_v1

Maná Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL

3848
137

Proyecto de prospecto

PREVENAR 13

Página 42 de 42

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACION

Envases conteniendo: 1 jeringa prellenada con 0.5 ml y 10 jeringas prellenadas con 0.5 ml.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 55.413

Fabricado por: Wyeth Pharmaceutical Division of Wyeth Holdings Corp., 401 North Middletown Road, Pearl River, N.Y. USA ó Baxter Pharmaceutical Solutions LLC, 927 South Curry Pike, Bloomington, Indiana, USA ó Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Grange Castle Business Park, Clondalkin, Dublin 22, Irlanda ó Sinergium Biotech S.A., Ruta 9, Km 38,7, Garín, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Empacado por: Wyeth Pharmaceutical Division of Wyeth Holdings Corp. 401 North Middletown Road, Pearl River, N.Y. USA ó Baxter Pharmaceutical Solutions LLC, 927 South Curry Pike, Bloomington, Indiana, USA ó Wyeth Indústria Farmaceútica Ltda., Rodovia Castelo Branco, Km 32,5 Itapevi - São Pablo, Brasil ó Sinergium Biotech S.A., Ruta 9, Km 38,7, Garín, Provincia de Buenos Aires, Argentina ó Wyeth Pharmaceuticals, New Lane, Havant, Hampshire, PO9 2NG, Reino Unido.

Importado por: PFIZER S.R.L. - Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina
Directora Técnica: Farmacéutica Sandra B. Maza.

Para mayor información respecto al producto, comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

En Uruguay:

Importado y representado por Warner Lambert del Uruguay S.A. - Cebollatí 1474 Of. 302
Montevideo
DT: QF Laura Conti

En Paraguay:

Importado por: PFIZER LUXEMBOURG S.A.R.L. SUCURSAL DE PARAGUAY
Mcal. López N° 3794 - Edificio Citicenter 4^{to} piso, Asunción
DT: Q.F. Ana Patricia Ortiz de Estigarribia. Reg. Prof. N.° 1.377
Venta autorizada por D.N.V.S. del M.S.P. y B.S. Certificado de Registro Sanitario N.° 17786-01-EF

Sobredosis: en caso de sobredosis, dirijase al hospital más cercano, o al Centro Nacional de Toxicología en Emergencias Médicas, sito en Av. General Santos y Teodoro San Mongelós, teléfono: 220 418, Asunción, Paraguay.

Para más información sobre el producto, contáctenos por teléfono: (595 21) 6207711

Fecha última revisión: .../.../...

LPD: 13/Jul/2016

LLD_Arg_EuSpc_13Jul2016_v1

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.