



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 0634

BUENOS AIRES, 31 ENE 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000477-12-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma WYETH S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada PREVENAR 13 / VACUNA NEUMOCOCICA CONJUGADA 13 - VALENTE, Forma farmacéutica: SUSPENSIÓN INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 55.413.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

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 ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 303 y 304 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

↓

①

FA

oz



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A. 7.

DISPOSICIÓN Nº 0634

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los  
Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la  
Especialidad Medicinal denominada PREVENAR 13 / VACUNA  
NEUMOCOCICA CONJUGADA 13 - VALENTE, Forma farmacéutica:  
SUSPENSIÓN INYECTABLE, aprobada por Certificado Nº 55.413 y  
Disposición Nº 1021/10, propiedad de la firma WYETH S.A., cuyos textos  
constan de fojas 66 a 193.

✓  
ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante  
ANMAT Nº 1021/10 los prospectos autorizados por las fojas 66 a 107, de  
las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la  
presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase 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 Nº 55.413 en los  
términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

AM

CS



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

0634

DISPOSICIÓN N°


ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-000477-12-5

DISPOSICION N°

js

0634

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

RA  
S

Q



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**0634**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.413 y de acuerdo a lo solicitado por la firma WYETH S.A., 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° 1-47-0000-003498-09-7.-

S.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 3372/11.-	Prospectos de fs. 66 a 193, corresponde desglosar de fs. 66 a 107.-

MA  
CZ

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



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

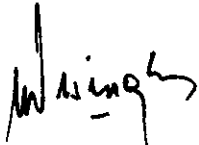
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM  
a la firma WYETH S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 55.413  
en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **31 ENE 2012**....., del mes de  
.....

Expediente Nº 1-0047-0000-000477-12-5

DISPOSICIÓN Nº

js

**0636**

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

RA

CS

(0)

# ORIGINAL

0634



Proyecto de Prospecto

Prevenar 13, Vacuna Neumocócica Conjugada 13- Valente

Página 1 de 43

## PROYECTO DE PROSPECTO

**Prevenar 13**

Vacuna Neumocócica Conjugada 13 - Valente

(Proteína Diftérica CRM<sub>197</sub>)

Suspensión Inyectable

Venta Bajo Receta

Industria Norteamericana

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 CRM<sub>197</sub> 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 *Streptotoccus pneumoniae* conjugados individualmente por aminación reductiva a la proteína diftérica atóxica CRM<sub>197</sub>. Los polisacáridos se activan químicamente y luego se unen en forma covalente a la proteína transportadora CRM<sub>197</sub> 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.

RA  
CW

VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
WYETH S.A.

## ACCION TERAPEUTICA

Vacuna conjugada neumocócica.

## INDICACIONES

Prevenar 13 está indicada para la prevención de enfermedades invasivas, neumonía y otitis media 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 y niños. 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 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*.

Esta indicación se basa en las respuestas inmunitarias provocadas por Prevenar 13.

No se han realizado estudios controlados en adultos en los que se demostrara una disminución en la enfermedad neumocócica invasiva o en la neumonía neumocócica después de la vacunación con Prevenar 13.

### 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 polisacarídica 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

RA  
CA

VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
WYETH S.A.

CRM<sub>197</sub>. 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.

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 CRM<sub>197</sub> 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.

RA  
CV  
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

VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
WYETH S.A.



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 CRM<sub>197</sub> 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, mcOPA) 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.

#### ***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

  
VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
WYETH S.A.

MA

CS

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.

RA  
CL  
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.

DA  
CS  
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

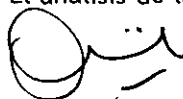
personas mayores de 5 años (población en la que no se recomienda la vacuna conjugada en forma rutinaria) y entre los lactantes demasiado pequeños para la vacunación. Se cree en general que la reducción de la incidencia de la enfermedad entre las personas no vacunadas es el resultado de la "inmunidad colectiva" o "efecto indirecto", fenómeno que ocurre por la interrupción de la transmisión de la enfermedad a poblaciones por el contrario 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 hayan 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.

RA  
CS

VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
WYETH S.A.

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 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

RA  
CSVERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
WYETH S.A.

# ORIGINAL

0634



Proyecto de Prospecto

Prevenir 13, Vacuna Neumocócica Conjugada 13- Valente

Página 9 de 43

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 ó 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

RAA  
S

VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
WYETH S.A.

reducciones de OMA en EE.UU. desde el lanzamiento de la vacuna antineumocócica 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,

RJA  
CZ

VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
WYETH S.A.

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).

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

PIA  
CS



VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
WYETH S.A.



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 4 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
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
<b>Total</b>	<b>77</b>	<b>37</b>	<b>17</b>	<b>0</b>	<b>13</b>	<b>144</b>	<b>100,0</b>

\* 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.

  
 VERÓNICA SIMUNIC  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA LEGAL  
 WYETH S.A.

RAA  
CS

## 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 CRM<sub>197</sub>. 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  $\geq 0,35$  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 1.

Tabla 1: Porcentaje de sujetos con concentraciones $\geq 0,35$ µg/ml de anticuerpos IgG frente a polisacáridos anticapsulares neumocócicos un mes después de la serie infantil								
Serotipo	2, 3, 4 meses Alemania	2, 3, 4 meses Polonia	2, 4, 6 meses España	2, 4, 6 meses EE.UU.	2, 4, 6 meses EE.UU. Lote 1	2, 4, 6 meses EE.UU. Lote 2	2, 4, 6 meses EE.UU. Lote 3	2, 4, 6 meses 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

  
VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
WYETH S.A.

DA  
CG

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.

PA

CS

  
 VERÓNICA SIMUNIC  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA LEGAL  
 WYETH S.A.

*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, 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 fueron similares en los 13 serotipos de la vacuna.

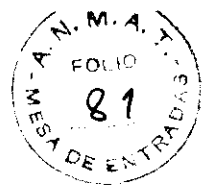
En niños entre 7 meses y 5 años, los programas de vacunación de actualización conforme a la edad (según lo indicado en la sección 3) producen niveles de respuesta de anticuerpos IgG frente a polisacáridos anticapsulares a cada uno de los 13 serotipos que son por lo menos similares a la respuesta de una 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, randomizado 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 2 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 la realizado con la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente para establecer los programas de inmunización en lactantes de mayor de edad y niños.

RAA  
CS

VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
WYETH S.A.



**Tabla 2: Concentraciones Medias Geométricas de anticuerpos IgG contra polisacáridos anticapsulares neumocócicos (µg/ml) un mes después de la vacunación**

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
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 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  $\geq 24$  meses hasta 5 años (antes del 6<sup>to</sup> cumpleaños) que no habían recibido la vacuna antineumocócica conjugada. La Tabla 3 presenta las concentraciones séricas de IgG determinadas un mes después de la última dosis en cada grupo de edad.

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.

DA  
06

VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
WYETH S.A.



**Tabla 3: Concentraciones Medias Geométricas de anticuerpos IgG contra polisacáridos anticapsulares neumocócicos (µg/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

**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 4 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 4: 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 <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> )	Vacuna antineumocócica conjugada 7 valente % con respuesta (n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> )
<b>Pediarix (DTPa-IPV-HepB) Respuestas después de la serie infantil de tres dosis</b>		
DT (≥0,1 UI/ml)	95,7 (223/233)	96,1 (221/230)
Tet (≥0,1 UI/ml)	98,4 (181/184)	98,5 (193/196)

MB  
CL

VERÓNICA SIMUNIC  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA LEGAL  
 WYETH S.A.

PT ≥16,5 UE/ml	94,1 (225/239)	95,0 (228/240)
HAF ≥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 ≥1:8)	100,0 (183/183)	100,0 (187/187)
Polio Tipo 2 (título ≥1:8)	98,9 (181/183)	99,5 (186/187)
Polio Tipo 3 (título ≥1:8)	100,0 (182/182)	99,5 (186/187)
HBV ≥10,0 mUI/ml	100,0 (153/153)	100,0 (173/173)
<b>ActHIB (PRP) Respuestas después de la serie infantil</b>		
Hib (PRP) (≥0,15 µg/ml)	97,9 (232/237)	97,8 (225/230)
Hib (PRP) (≥1,0 µg/ml)	77,6 (184/237)	78,3 (180/230)
<b>Pentacel (DTPa-IPV-Hib) Respuestas después de la serie infantil</b>		
Hib (PRP) (≥0,15 µg/ml)	97,8 (266/272)	99,6 (265/266)
Hib (PRP) (≥1,0 µg/ml)	81,6 (222/272)	84,6 (225/266)
PT ≥12,0 UE/ml	98,6 (278/282)	96,0 (266/277)
HAF ≥20,0 UE/ml	99,3 (281/283)	95,7 (266/278)
PRN ≥7,0 UE/ml	96,8 (274/283)	96,0 (266/277)
FIM ≥4,0 UE/ml	93,6 (264/282)	95,3 (262/275)
<b>PedvaxHIB (PRP-OMP) Respuestas a los 12-15 meses después de la serie infantil con ActHIB</b>		
Hib (PRP) (≥0,15 µg/ml)	100,0 (230/230)	100,0 (214/214)
Hib (PRP) (≥1,0 µg/ml)	90,4 (208/230)	92,1 (197/214)
<b>ProQuad (MMR-Varicela) Respuestas a los 12-15 meses</b>		
Sarampión (≥1,10 I.V.)	96,4 (213/221)	97,1 (204/210)
Paperas (≥1,10 I.V.)	76,5 (169/221)	72,9 (153/210)
Rubéola (≥15 UI/ml)	91,9 (192/209)	90,7 (185/204)
Varicela (≥1,09 I.V.)	26,7 (59/221)	21,9 (46/210)
<p><sup>a</sup> Cantidad de sujetos que alcanzaron el nivel pre-especificado de anticuerpos.  <sup>b</sup> Cantidad de sujetos en la población evaluable para inmunogenicidad.</p>		

RA  
W

  
 VERÓNICA SIMUNIC  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA LEGAL  
 WYETH S.A.

**Estudios clínicos de inmunogenicidad de Prevenar 13 en adultos**


Cinco estudios clínicos de fase 3 se realizaron en los EE. UU. y en Europa para evaluar la inmunogenicidad de Prevenar 13 en diferentes grupos etarios, en personas que no recibieron vacunación previa con PPSV23 (sujetos sin vacunación con PPSV23) o que recibieron una dosis de PPSV23 (sujetos previamente vacunados con PPSV23).

Cada estudio incluyó adultos sanos y adultos inmunocompetentes con afecciones subyacentes estables, como enfermedades cardiovasculares crónicas, enfermedades pulmonares crónicas, trastornos renales, diabetes mellitus y enfermedades hepáticas crónicas y factores de riesgo (por ej. Alcoholismo y tabaquismo) que se sabe aumentan el riesgo de tener neumonía neumocócica grave y enfermedad neumocócica invasiva. Una condición médica estable fue definida como aquella condición médica que no requiere cambios significativos en el tratamiento (por ejemplo, cambio a una nueva categoría de tratamiento debido a un empeoramiento de la enfermedad) u hospitalización por empeoramiento de la enfermedad 12 semanas antes de recibir la vacuna del estudio.

La respuesta inmune provocada por Prevenar 13 y PPSV23 fue determinada por mcOPA para los 13 serotipos contenidos en Prevenar 13. Se calcularon los títulos de la media geométrica (GMT) serotipo específicos medidos por OPA 1 mes después de cada vacunación. Para los 12 serotipos en común en ambas vacunas, la no inferioridad entre las vacunas se definió como el límite inferior del intervalo de confianza (IC) bilateral del 95% para el cociente de GMT (Prevenar 13/PPSV23) mayor a 0,5.

Se evaluó la respuesta al serotipo adicional 6A, contenido en Prevenar 13 pero no en PPSV23, mediante la demostración de un aumento de 4 veces en el título de OPA anti-6A específico por encima de los niveles previos a la inmunización. Una respuesta significativamente mayor desde el punto de vista estadístico para Prevenar 13 fue definida, por la diferencia en porcentajes (Prevenar 13 - PPSV23) de adultos que alcanzaron un aumento de 4 veces en el título de anti-6A medido por OPA, como el límite inferior del IC bilateral del 95% mayor que cero. Para la comparación de los GMT de OPA, una respuesta mayor desde el punto de vista estadístico para el serotipo 6A se definió como el límite inferior del IC bilateral del 95% para el cociente de los GMT (Prevenar 13 / PPSV23) mayor a 2.

De los cinco estudios clínicos de fase III, se realizaron dos estudios de no inferioridad en los que las respuestas inmunes a Prevenar 13 se compararon con las respuestas inmunes a

  
VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
WYETH S.A.

RA  
CS



PPSV23; uno en adultos de 50 a 64 años no vacunados con PPSV23 (Estudio 1) y uno en adultos  $\geq 70$  años previamente vacunados con PPSV23 (Estudio 2). Un tercer estudio comparó la respuesta inmune obtenida con una sola dosis de Prevenar 13 en comparación con la respuesta a Prevenar 13 administrada un año después de una dosis de PPSV23 en adultos de 60 a 64 años que no habían sido vacunados PPSV23 al momento del enrolamiento (Estudio 3).

Este estudio también comparó la respuesta inmune de una sola dosis de la vacuna PPSV23 con la respuesta inmune obtenida por PPSV23 administrada un año después de una dosis de Prevenar 13. En dos estudios se evaluó la administración concomitante de Prevenar 13 con la vacuna estacional trivalente inactivada para el virus de influenza (TIV) en los Estados Unidos (Estudio 5) y Europa (Estudio 6).

#### Estudios clínicos realizados en adultos no vacunados previamente con PPSV23

En un estudio clínico doble ciego modificado, con control activo<sup>a</sup> (Estudio 1) de Prevenar 13 en los EE. UU., adultos de 60 a 64 años no vacunados con PPSV23 fueron asignados en forma aleatoria (1:1), para recibir Prevenar 13 o PPSV23. Además, adultos de 50 a 59 años fueron enrolados y recibieron una dosis de Prevenar 13 (abierto).

<sup>a</sup> Doble ciego modificado significa que el personal del centro que entrega y administra la vacuna no se encuentra en condición ciega, pero todos los demás integrantes del personal del estudio, incluidos el investigador principal y el sujeto, se encontraban en condición ciega.

En adultos de 60 a 64 años, las respuestas de anticuerpos cuantificados por OPA provocadas por Prevenar 13 fueron no inferiores a las obtenidas por PPSV23 para los 12 serotipos en común de ambas vacunas (Ver tabla 5). Además, el límite inferior del IC del 95% para el cociente GMT (Prevenar 13/PPSV23) fue mayor que 1 para 8 de los serotipos en común.

Para los títulos del serotipo 6A, que es exclusivo de Prevenar 13, las proporciones de sujetos con un aumento de 4 veces después de la administración de Prevenar 13 (88,5%) fueron significativamente mayores desde el punto de vista estadístico que después de la administración PPSV23 (39,2%) en adultos de 60 a 64 años sin vacunación previa con PPSV23. Los GMT de OPA respecto del serotipo 6A fueron significativamente mayores desde el punto de vista estadístico después de la administración de Prevenar 13 en comparación con los GMT de OPA después de la administración PPSV23 (Ver tabla 5).

En los adultos de 50 a 59 años, los GMT de anticuerpos cuantificados por OPA provocados por Prevenar 13 fueron no inferiores a los correspondientes en adultos de 60-64 años para los 13 serotipos. (ver Tabla 5).

  
VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
WYETH S.A.

**Tabla 5: GMT de OPA en adultos no vacunados con PPSV23, de 50 a 59 años, que recibieron Prevenar 13; y en adultos de 60 a 64 años que recibieron Prevenar 13 o PPSV23<sup>a,b, c, d, e</sup>**

Serotipo	Prevenar 13	Prevenar 13	PPSV23	Prevenar 13 50-59 respecto de 60-64 años		Prevenar 13 respecto de PPSV23, 60-64 años	
	50-59 años N=350-384 GMT	60-64 años N=359-404 GMT	60-64 años N=367-402 GMT	cociente GMT	(IC del 95%)	cociente GMT	(IC del 95%)
1	200	146	104	1,4	(1,08, 1,73)	1,4	(1,10, 1,78)
3	91	93	85	1,0	(0,81, 1,19)	1,1	(0,90, 1,32)
4	2833	2062	1295	1,4	(1,07, 1,77)	1,6	(1,19, 2,13)
5	269	199	162	1,4	(1,01, 1,80)	1,2	(0,93, 1,62)
6A†	4328	2593	213	1,7	(1,30, 2,15)	12,1	(8,63, 17,08)
6B	3212	1984	788	1,6	(1,24, 2,12)	2,5	(1,82, 3,48)
7F	1520	1120	405	1,4	(1,03, 1,79)	2,8	(1,98, 3,87)
9V	1726	1164	407	1,5	(1,11, 1,98)	2,9	(2,00, 4,08)
14	957	612	692	1,6	(1,16, 2,12)	0,9	(0,64, 1,21)
18C	1939	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)

GMT: título geométrico medio (*Geometric Mean Titer*)

† 6A es un serotipo específico de Prevenar 13 pero que no está contenido en PPSV23.

<sup>a</sup> No inferioridad para los 12 serotipos en común en cohorte 1 y para los 13 serotipos en cohorte 2 se definió como el límite inferior del IC bilateral del 95% para el cociente de GMT mayor a 0,5.

<sup>b</sup> En relación con el serotipo 6A, que es específico de Prevenar 13, una respuesta significativamente mayor desde el punto de vista estadístico se definió para el análisis en cohorte 1 como el límite inferior del IC bilateral del 95% para el cociente de GMT (Prevenar 13 / PPSV23) mayor a 2.

<sup>c</sup> No se midió OPA para los 11 serotipos específicos de PPSV23 que no están incluidos en Prevenar 13

<sup>d</sup> 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.

<sup>e</sup> Población de inmunogenicidad evaluable.

\* Administración abierta de Prevenar 13.

Nota - Clinical trial.gov número NCT indicado como: NCT00427895.

RAA  
CS

  
VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
WYETH S.A.

### Estudios clínicos realizados en adultos previamente vacunados con PPSV23

En un estudio clínico de fase 3 doble ciego modificado, con control activo (Estudio 2) de Prevenar 13 en los EE. UU. y Suecia, se asignó en forma aleatoria (1:1) a adultos  $\geq 70$  años previamente vacunados con PPSV23 que habían recibido una dosis de PPSV23  $\geq 5$  años antes, para que recibieran Prevenar 13 o PPSV23.

Los GMT de anticuerpos cuantificados por OPA provocados por Prevenar 13 fueron no inferiores a aquellos provocados por PPSV23 para los 12 serotipos en común cuando se administraron Prevenar 13 o PPSV23 como mínimo 5 años después de una dosis previa de PPSV23. Además, el límite inferior del IC del 95% para el cociente GMT de OPA (Prevenar 13/PPSV23) fue mayor a 1 para 10 de los serotipos en común.

Para los títulos del serotipo 6A, que es específico de Prevenar 13, las proporciones de sujetos con un aumento de 4 veces después de la administración Prevenar 13 (71,1%) fueron significativamente mayores que después de la administración PPSV23 (27,3%) en adultos  $\geq 70$  años previamente vacunados con PPSV23. Los GMT del OPA respecto del serotipo 6A fueron significativamente mayores desde el punto de vista estadístico después de Prevenar 13 en comparación con los GMT después de la administración de PPSV23.

Este estudio clínico demostró que, en adultos de  $\geq 70$  años y previamente vacunados con PPV23  $\geq 5$  años antes, la vacunación con Prevenar 13 provocó respuestas inmunes no inferiores en comparación con la re-vacunación con PPSV23 (ver Tabla 6).

**Tabla 6: GMT de OPA en adultos previamente vacunados con PPSV23 de  $\geq 70$  años que recibieron Prevenar 13 o PPSV23 (Estudio 2) <sup>a,b,c,d,e</sup>**

Serotipo	Prevenar 13 N=400-426 GMT	PPSV23 N=395-445 GMT	Prevenar 13 respecto de PPSV23	
			Cociente	(IC del 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)

RA  
GA

  
**VERÓNICA SIMUNIC**  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 APDDEADA LEGAL  
 WYETH S.A.

GMT: título de la media geométrica (*Geometric Mean Titer*)  
<sup>†</sup> 6A es un serotipo específico de Prevenar 13 pero que no está contenido en PPSV23.  
<sup>a</sup> No inferioridad para los 12 serotipos en común se definió como el límite inferior del IC bilateral del 95% para el cociente de GMT mayor a 0,5.  
<sup>b</sup> En relación con el serotipo 6A, que es específico de Prevenar 13, una respuesta significativamente mayor desde el punto de vista estadístico se definió como el límite inferior del IC bilateral del 95% para el cociente de GMT (Prevenar 13 / PPSV23) mayor a 2.  
<sup>c</sup> No se midió OPA para los 11 serotipos específicos de PPSV23 que no están incluidos en Prevenar 13  
<sup>d</sup> 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.  
<sup>e</sup> Población de inmunogenicidad evaluable.  
 \* Administración abierta de Prevenar 13.  
 Nota - Clinical trial.gov número NCT indicado como: NCT00546572.

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

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 7. 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  $\geq 70$  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 7: 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)\*\*<sup>ta</sup>**

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)

RA  
CS

  
 VERÓNICA SIMUNIC  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA LEGAL  
 WYETH S.A.

**Tabla 7: 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)<sup>†a</sup>**

Serotipo	Prevenar 13 N=410-457		PPSV23/Prevenar 13 N=180-196	
	GMT	(IC del 95 %)	GMT	(IC del 95 %)
7F	1063	(869; 1302)	126 <sup>††</sup>	(86; 185)
9V	767	(620; 949)	114 <sup>††</sup>	(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

<sup>†</sup> 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.

<sup>a</sup> Población con inmunogenicidad evaluable.

<sup>††</sup> 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 8). 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.

RA  
CS

  
VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APPODERADA LEGAL  
WYETH S.A.

**Tabla 8: 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)<sup>††a</sup>**

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 <sup>††</sup>	(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.

<sup>†</sup> 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

<sup>a</sup> Población con inmunogenicidad evaluable.

<sup>††</sup> 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.

### 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  $\geq 65$  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.

  
VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
WYETH S.A.

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  $\geq 4$  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  $\geq 65$  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  $\geq 65$  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.



VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
WYETH S.A.

## POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

### 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 CRM<sub>197</sub>.

### 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***

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.



DA  
CS



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
<p>* 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.</p>				

*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)*

*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 $\geq 7$ 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†
$\geq 24$ meses hasta los 5 años (antes de los 6 años)	1
<p>* 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.</p>	

*AS*  
*CS*

*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):*

  
 VERÓNICA SIMUNIC  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA LEGAL  
 WYETH S.A.

Prevenar 13 contiene los mismos 7 serotipos contenidos en la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente y se elabora con la misma tecnología de conjugados que emplea la misma proteína transportadora CRM<sub>197</sub>. 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 15 meses a 5 años 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.

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 50 años o más

Prevenar 13 debe administrarse como una única dosis.

#### 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.

DA  
Ch

  
VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
WYETH S.A.

- 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.
- 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

- No se dispone de datos de inmunogenicidad y seguridad sobre Prevenar 13 en individuos de grupos inmunocomprometidos, incluyendo aquellos con mayor riesgo de contraer enfermedades neumocócicas invasivas (por ejemplo, individuos con disfunción esplénica adquirida o congénita, infección por HIV, neoplasias malignas, trasplante de células madre hematopoyéticas, 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.
- 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  $\geq 24$  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.

PA  
CS

VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
WYETH S.A.

- 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  $\leq 30$  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.

### ***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. Debido a que los estudios reproductivos en animales no siempre predicen la respuesta humana, esta vacuna debe usarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

### ***Lactancia***

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.

AA  
CY

  
VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
WYETH S.A.

## INTERACCIONES

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 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.

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.

En adultos, Prevenar 13 se administró de manera concomitante con TIV (ver Estudios clínicos de inmunogenicidad de Prevenar 13 en adultos). No hay información sobre la administración concomitante de Prevenar 13 con vacunas que contengan toxoide diftérico y con otras vacunas aprobadas para su uso en adultos de 50 años o mayores.

Las diferentes vacunas inyectables deben administrarse siempre en distintos sitios de aplicación.

## REACCIONES ADVERSAS

### 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.

  
VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
WYETH S.A.

RA  
OZ

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

RA  
C92

  
VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
WYETH S.A.

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)

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

### **Adultos de 50 años o más**

Se evaluó la seguridad en 6 estudios clínicos que incluyeron 6198 adultos con edades comprendidas entre 50 y 95 años. Se administró Prevenar 13 a 5667 adultos; 2616 adultos entre 50 y 64 años de edad y 3051 adultos de 65 años y más. De los que recibieron Prevenar 13, 1916 adultos habían sido vacunados con PPSV23 por lo menos 3 años antes y 3751 adultos no habían sido vacunados con PPSV23.

Se aleatorizaron 2 de los 6 estudios clínicos que respaldan la seguridad, y se comparó la seguridad y la inmunogenicidad de Prevenar 13 con una única dosis de PPSV23 en adultos de 50 a 64 años no vacunados con PPSV23 (Estudio 1) y en adultos  $\geq 70$  años previamente vacunados con PPSV23 ( $\geq 5$  años antes del enrolamiento) (Estudio 2). Se aleatorizó un estudio en el que se comparó la seguridad y la inmunogenicidad de una dosis única de Prevenar 13 en comparación con una dosis única de PPSV23 en adultos de 60 a 64 años no vacunados con PPSV23 (Estudio 3). Un estudio clínico de seguridad (Estudio 4) de Prevenar 13, realizado en adultos de  $\geq 68$  años previamente vacunados con PPSV23 ( $\geq 3$  años antes del enrolamiento) fue un estudio de un solo brazo. Dos estudios, uno realizado en los EE. UU. (Estudio 5) en adultos de 50 a 59 años y el otro realizado en Europa (Estudio 6) en adultos de  $\geq 65$  años, evaluaron la administración concomitante de Prevenar 13 con la vacuna trivalente inactivada contra la influenza (A/H1N1, A/H3N2 y B, Otoño 2007/Primavera 2008: TIV) en estos dos grupos etarios de adultos no vacunados con PPSV23.

RA  
CA

VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
WYETH S.A.

La población total de seguridad en los 6 estudios fue de 6198 sujetos. En 5 de los 6 estudios, se enrolaron más mujeres que hombres (50,2 % - 61,8 %). En los 6 estudios, la distribución racial incluía lo siguiente: > 91 % de blancos; 0,2 % a 7,5 % de negros o afroamericanos; 0 % a 1,7 % de asiáticos; < 1 % de nativos de Hawái u otros isleños del Pacífico; < 1 % de amerindios; y < 1 % de nativos de Alaska. No se recopilaron datos sobre el origen étnico en el estudio 6; en los otros 5 estudios, 0,6 % a 4,8 % eran hispanos o latinos.

En cinco estudios, se enroló a personas con enfermedades preexistentes de base si la afección médica era estable (si no requería un cambio en el tratamiento u hospitalización por el empeoramiento de la enfermedad durante las 12 semanas previas a recibir la vacuna del estudio), excepto en el estudio 4, donde se enrolaron sujetos si la afección médica se encontraba estable durante las 6 o más semanas previas a recibir la vacuna del estudio.

Las personas que previamente habían recibido vacunas conteniendo toxoide diftérico en un plazo de 6 meses previos a la administración de la vacuna del estudio fueron excluidas de la participación en el estudio. Sin embargo, no se registró el momento previo a la administración de la vacuna con toxoide diftérico.

Las reacciones adversas locales y las reacciones sistémicas a Prevenar 13 fueron registradas en forma diaria mediante el uso de un diario electrónico durante los 14 días siguientes a la vacunación. Los eventos adversos serios y no serios fueron recopilados durante un mes luego de cada vacunación. Además, se recopilaron los eventos adversos serios durante 5 meses más después de cada vacunación (en el contacto de seguimiento telefónico de 6 meses) en todos los estudios, excepto en el Estudio 6.

#### Eventos adversos serios en estudios clínicos en adultos

En los 6 estudios, se informaron eventos adversos serios en el plazo de 1 mes desde la vacunación inicial en 0,2 % a 1,4 % de las 5055 personas vacunadas con Prevenar 13 y en 0,4 % a 1,7 % de las 1124 personas vacunadas luego de una dosis inicial de PPSV23. Desde 1 mes hasta 6 meses después de una dosis inicial, se informaron eventos adversos serios en el 1,2% al 5,8% de personas vacunadas durante los estudios con Prevenar 13 y en el 2,4% al 5,5% de personas vacunadas con PPSV23. Hubo un caso de eritema multiforme que ocurrió 34 días después de recibir una segunda dosis de Prevenar 13.

Fallecieron doce de las 5 667 personas (0,21 %) que recibieron Prevenar 13 y 4 de las 1 391 personas (0,28%) que recibieron PPSV23. Las muertes ocurrieron entre el día 3 y el día 309 luego de la vacunación con Prevenar 13 o PPSV23. Dos de las 12 muertes ocurrieron en un

  
  
VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
WYETH S.A.



plazo de 30 días desde la vacunación con Prevenar 13, y ambas muertes fueron de sujetos > 65 años. Una muerte a causa de insuficiencia cardíaca ocurrió 3 días después de la administración de Prevenar 13 junto con la vacuna trivalente inactivada (trivalent inactivated vaccine, TIV), y la otra muerte fue debido a peritonitis 20 días después de recibir Prevenar 13. Las causas informadas de las 10 muertes restantes que se produjeron en un plazo mayor a 30 días después de recibir Prevenar 13 fueron trastornos cardíacos (4), neoplasias (4), infección pulmonar por el complejo *Mycobacterium avium* (1) y shock séptico (1).

#### Reacciones adversas en estudios clínicos en adultos

La incidencia y la gravedad de las reacciones adversas que se produjeron dentro de los 14 días posteriores a cada dosis de Prevenar 13 o PPSV23 administrada en adultos en 4 estudios se indican en las Tablas 9, 10, 11 y 12.

Las reacciones adversas locales comunmente informadas después de la vacunación con Prevenar 13 en adultos no vacunados con PPSV23y en adultos vacunados previamente con PPSV23 fueron enrojecimiento, hinchazón y dolor en el sitio de inyección o limitación del movimiento del brazo (Tablas 9 y 10). Las reacciones adversas sistémicas comunmente reportadas en adultos no vacunados con PPSV23 y en adultos previamente vacunados con PPSV23 fueron fatiga, dolor de cabeza, escalofríos, erupción, disminución del apetito o dolor muscular o dolor de articulaciones (Tablas 11 y 12).

RAA

CLV

VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
WYETH S.A.

**Tabla 9: Porcentaje de sujetos con reacciones locales dentro de los 14 días posteriores a la vacunación con Prevenar 13 o PPSV23 en adultos no vacunados con PPSV23**

Edad en años	Estudio 1			Estudio 3	
	50-59	60-64		60-64	
Reacción local	Prevenar 13 <sup>a</sup> N <sup>b</sup> =152-322 %	Prevenar 13 N <sup>b</sup> =193-331 %	PPSV23 N <sup>b</sup> =190-301 %	Prevenar 13 N <sup>b</sup> =270-370 %	PPSV23 N <sup>b</sup> =134-175 %
Enrojecimiento <sup>c</sup>					
De cualquier tipo	15,8	20,2	14,2	12,2	11,2
Leve	15,2	15,9	11,2	8,3	9,7
Moderada	5,0	8,6	4,9	6,4	3,9
Grave	0,7	1,7	0,0	1,2	0,8
Hinchazón <sup>d</sup>					
De cualquier tipo	21,7	19,3	13,1	10,0	10,4
Leve	20,6	15,6	10,1	8,2	6,1
Moderada	4,3	8,2	4,4	3,8	7,6
Grave	0,0	0,6	1,1	0,0	0,0
Dolor <sup>e</sup>					
De cualquier tipo	88,8	80,1	73,4	69,2*	58,3
Leve	85,9	78,6*	68,6	66,1*	52,9
Moderado	39,5	23,3	30,0	20,1	21,7
Grave	3,6	1,7	8,6*	2,3	0,8
Limitaciones en el movimiento de los brazos <sup>e</sup>					
De cualquier tipo	40,7	28,5	30,8	23,5	28,2
Leves	38,6	26,9	29,3	22,7	26,1
Moderadas	2,9	2,2	3,8	1,2	3,1
Graves	2,9	1,7	4,3	1,1	2,3

\* Diferencia significativa desde el punto de vista estadístico  $p < 0,05$ . No hay ajustes por multiplicidad.

<sup>a</sup> Administración abierta de Prevenar 13.

<sup>b</sup> Cantidad de sujetos con valores conocidos.

<sup>c</sup> Se midieron los diámetros en unidades de calibre, en números enteros de 1 a 21 o 21+. Una unidad de calibre = 0,5 cm. Las medidas se redondearon hasta el número entero más próximo. La intensidad del enrojecimiento y de la hinchazón, luego, se caracterizó como Leve = 2,5-5,0 cm, Moderada = 5,1-10,0 cm, y Grave >10,0 cm.

<sup>d</sup> Leve = se advierte el síntoma, pero se tolera fácilmente, Moderada = molestia suficiente como para interferir en las actividades habituales, Grave = incapacitante, con imposibilidad para realizar las actividades habituales.

<sup>e</sup> Leve = cierta limitación en el movimiento del brazo, Moderado = incapaz de mover el brazo por encima de la cabeza pero capaz de moverlo por encima del hombro, y Grave = incapaz de mover el brazo por encima del hombro.

Nota: Clinical trial.gov NCT: Estudio 1 NCT00427895, Estudio 3 NCT00574548.

GA  
W

VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
WYETH S.A.

**Tabla 10: Porcentaje de sujetos con reacciones locales dentro de los 14 días posteriores a la vacunación con Prevenar 13 o PPSV23 en adultos vacunados previamente con PPSV23.**

Edad en años	Estudio 2		Estudio 4
	>70		>68
Reacción local	Prevenar 13 N <sup>b</sup> =306-362 %	PPSV23 N <sup>b</sup> =324-383 %	Prevenar 13 N <sup>b</sup> =664-777 %
<b>Enrojecimiento<sup>c</sup></b>			
De cualquier tipo	10,8	22,2*	14,3
Leve	9,5	13,5	12,6
Moderada	4,7	11,5*	6,5
Grave	1,7	4,8*	1,1
<b>Hinchazón<sup>d</sup></b>			
De cualquier tipo	10,4	23,1*	12,8
Leve	8,9	14,0*	10,9
Moderada	4,0	13,6*	5,5
Grave	0,0	4,8*	0,6
<b>Dolor<sup>e</sup></b>			
De cualquier tipo	51,7	58,5	51,0
Leve	50,1	54,1	49,4
Moderado	7,5	23,6*	9,0
Grave	1,3	2,3	0,2
<b>Limitaciones en el movimiento de los brazos<sup>e</sup></b>			
De cualquier tipo	10,5	27,6*	16,2
Leves	10,3	25,2*	14,8
Moderadas	0,3	2,6*	1,6
Graves	0,7	3,0*	1,6

\* Diferencia significativa desde el punto de vista estadístico p <0,05. No hay ajustes por multiplicidad.

<sup>a</sup> Administración abierta de Prevenar 13.

<sup>b</sup> Cantidad de sujetos con valores conocidos.

<sup>c</sup> Se midieron los diámetros en unidades de calibre, en números enteros de 1 a 21 o 21+. Una unidad de calibre = 0,5 cm. Las medidas se redondearon hasta el número entero más próximo. La intensidad del enrojecimiento y de la hinchazón, luego, se caracterizó como Leve = 2,5-5,0 cm, Moderada = 5,1-10,0 cm, y Grave >10,0 cm.

<sup>d</sup> Leve = se advierte el síntoma, pero se tolera fácilmente, Moderada = molestia suficiente como para interferir en las actividades habituales, Grave = incapacitante, con imposibilidad para realizar las actividades habituales.

<sup>e</sup> Leve = cierta limitación en el movimiento del brazo, Moderado = incapaz de mover el brazo por encima de la cabeza pero capaz de moverlo por encima del hombro, y Grave = incapaz de mover el brazo por encima del hombro.

Nota: Clinical trial.gov NCT: Estudio 2 NCT00546572, Estudio 4 NCT00500266.

RA  
CC

  
VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
WYETH S.A.

**Tabla 11: Porcentaje de sujetos con eventos sistémicos solicitados dentro de los 14 días posteriores a la vacunación con Prevenar 13 o PPSV23 en adultos no vacunados con PPSV23**

Edad en años	Estudio 1			Estudio 3	
	50-59	60-64		60-64	
	Prevenar 13 N <sup>b</sup> =137-248 %	Prevenar 13 N <sup>b</sup> =180-277 %	PPSV23 N <sup>b</sup> =185-273 %	Prevenar 13 N <sup>b</sup> =263-324 %	PPSV23 N <sup>b</sup> =127-173 %
Evento sistémico					
Fiebre					
≥38° C	1,5	7,1	5,9	4,2	1,6
38° C a 38.3° C	1,5	3,9	1,1	3,8	0,8
38.4° C a 38.8° C	0,0	0,6	0,0	0,8	0,0
38.9° C a 40° C	0,0	0,0	0,0	0,4	0,8
>40° C	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Fatiga	63,3	63,2	61,5	50,5	49,1
Dolor de cabeza	65,9	54,0	54,4	49,7	46,1
Escalofríos	19,6	23,5	24,1	19,9	26,9
Erupción	14,2	16,5	13,0	8,6	13,4
Vómitos	6,9	3,9	5,4	3,1	3,1
Diarrea	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C
Disminución del apetito	25,3	21,3	21,7	14,7	* 23,0
Dolor muscular generalizado	61,8	56,2	57,8	46,9	51,5
Agravamiento del dolor muscular generalizado	39,9	32,6	37,3	22,0	32,5*
Dolor articular generalizado nuevo	31,5	24,4	30,1	15,5	23,8
Agravamiento del dolor articular generalizado	25,6	24,9	21,4	14,0	21,1

\* Diferencia significativa desde el punto de vista estadístico p <0,05. No hay ajustes por multiplicidad.  
<sup>a</sup> Administración abierta de Prevenar 13.  
<sup>b</sup> Cantidad de sujetos con valores conocidos.  
 Nota - Clinical trial.gov número NCT indicado como: Estudio 1 NCT00427892, Estudio 3 NCT00574548.

DA  
CH

  
 VERÓNICA SIMUNIC  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 APDDEADA LEGAL  
 WYETH S.A.

**Tabla 12: Porcentaje de sujetos con eventos sistémicos dentro de los 14 días posteriores a la vacunación con Prevenar 13 o PPSV23 en adultos vacunados previamente con PPSV23**

Edad en años	Estudio 2		Estudio 4
	>70		>68
	Prevenar 13 N <sup>b</sup> =299-350 %	PPSV23 N <sup>b</sup> =304-367 %	Prevenar 13* N <sup>b</sup> =638-733 %
Evento sistémico			
Fiebre			
≥ 38°C	1,0	2,3	1,1
38°C a 38,3°C	1,0	2,0	0,8
38,4°C a 38,8°C	0,0	0,0	0,0
38,9°C a 40°C	0,0	0,3	0,3
>40°C	0,0	0,0	0,0
Fatiga	34,0	43,3*	34,4
Dolor de cabeza	23,7	26,0	26,1
Escalofríos	7,9	11,2	7,5
Erupción	7,3	16,4*	8,4
Vómitos	1,7	1,3	0,9
Diarrea	N/C	N/C	14,5
Disminución del apetito	10,4	11,5	11,2
Dolor muscular generalizado	36,8	*44,7	25,3
Agravamiento del dolor muscular generalizado	20,6	27,5*	12,3
Dolor articular generalizado nuevo	12,6	14,9	12,8
Agravamiento del dolor articular generalizado	11,6	16,5	9,7

\* Diferencia significativa desde el punto de vista estadístico p <0,05. No hay ajustes por multiplicidad.  
<sup>a</sup> Administración abierta de Prevenar 13.  
<sup>b</sup> Cantidad de sujetos con valores conocidos.  
 Nota - Clinical trial.gov número NCT indicado como: Estudio 2 NCT00546572, Estudio 3 NCT00500266.

RA  
CS

  
 VERÓNICA SIMUNIC  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA LEGAL  
 WYETH S.A.

### **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  $\geq 65$  años no vacunados con PPSV23.

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  $\geq 65$  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***

  
 VERÓNICA SIMUNIC  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA LEGAL  
 WYETH S.A.

RA  
 CS

# ORIGINAL

0634



Proyecto de Prospecto

Prevenar 13, Vacuna Neumocócica Conjugada 13- Valente

Página 42 de 43

**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.**

**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

Directora Técnica: Verónica P. Simunic - Farmacéutica

*PA*  
*[Signature]*  
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.

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,

*[Signature]*  
VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
WYETH S.A.

ORIGINAL

0634



Proyecto de Prospecto

Prevenar 13, Vacuna Neumocócica Conjugada 13- Valente

Página 43 de 43

Indiana, USA ó  
Wyeth Indústria Farmaceútica Ltda., Rodovia Castelo Branco  
Km 32,5 Itapevi - São Pablo, Brasil



Importado por:  
WYETH S.A.

Ing. E. Butty 275 - 7° Piso - C1001AFA, Buenos Aires, Argentina

RAA

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

CV

Fecha última revisión: .../.../...

LPD: 30/Dec/2011

VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
WYETH S.A.