



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

**DISPOSICIÓN N° 3372**

**BUENOS AIRES, 11 MAY 2011**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005115-11-4 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: SUSPENSION 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.

DA  
CSA



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

**DISPOSICIÓN N° 3372**

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

Que a fojas 206 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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, aprobada por Certificado N° 55.413 y Disposición N° 1021/10, propiedad de la firma WYETH S.A., cuyos textos constan de fojas 45 a 70, 71 a 96 y 97 a 122.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1021/10 los prospectos autorizados por las fojas 45 a 70, 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

RAA  
C. A. A.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

**DISPOSICIÓN N° 3372**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.413 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-005115-11-4

DISPOSICION N° **3372**

js

RA  
G

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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**3372**..... 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: SUSPENSION INYECTABLE.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1021/10.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-003498-09-7.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 4829/10.-	Prospectos de fs. 45 a 70, 71 a 96 y 97 a 122, corresponde desglosar de fs. 45 a 70.-

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



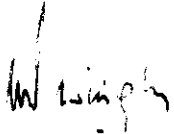
"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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 N° 55.413 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de..... 11 MAY 2011 .....de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-005115-11-4

DISPOSICIÓN N° **3372**

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

js



**PROYECTO DE PROSPECTO****Prevenar® 13****Vacuna Neumocócica Conjugada 13- Valente****(Proteína Diftérica CRM197)****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 solución estéril de sacáridos de los antígenos capsulares de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F de *Streptococcus pneumoniae* conjugados individualmente por aminación reductiva a la proteína diftérica atóxica CRM197. Los polisacáridos se activan químicamente y luego se unen en forma covalente a la proteína transportadora CRM197 para formar el glicoconjugado.

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

**ACCION TERAPEUTICA**

VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
WYETH S.A.

Vacuna conjugada neumocócica.

## INDICACIONES

Prevenar 13-Valente 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.

## ACCION FARMACOLOGICA

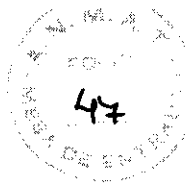
### *Mecanismo de acción*

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 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,



VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
WYETH S.A.



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.

#### ***Epidemiología de la enfermedad neumocócica***

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

Antes del lanzamiento de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente, la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva entre los niños menores de 2 años era de aproximadamente 180-200 casos/100.000/año, con un estimado global del índice de letalidad del 1,4%. La estimación de la incidencia de meningitis neumocócica en este grupo de edad fue de aproximadamente 7-10 casos/100.000/año, con una mortalidad asociada tan alta como del 8-25%. De los sobrevivientes, una proporción significativa presentó secuelas serias, entre ellas, retraso del desarrollo, trastornos convulsivos y sordera. Por último, si bien la neumonía en general no está considerada una enfermedad invasiva de por sí, puede

RA  
RA

VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
WYETH S.A.



estar acompañada de bacteriemia o complicarse por invasión local en un espacio normalmente estéril con empiema; estas dos manifestaciones invasivas de neumonía son más graves y conllevan un índice de morbimortalidad considerablemente más elevado que la neumonía no invasiva, aún entre los niños. Antes de la aprobación de la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente, la incidencia estimada de neumonía entre niños <2 años era de 24/100.000. Los niños en guarderías presentan un mayor riesgo de contraer infección neumocócica invasiva, al igual que los individuos inmunocomprometidos con neutropenia, asplenia, drepanocitosis, trastornos del complemento y de la inmunidad humoral, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) o enfermedades subyacentes crónicas.

La vacuna antineumocócica conjugada 7 valente se aprobó en EE.UU. 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

AS  
CS

  
VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
WYETH S.A.

causante de enfermedad neumocócica invasiva de predominio en los niños de EE.UU., representando aproximadamente el 30-45% de la enfermedad neumocócica invasiva residual en el año 2005 en niños <5 años. Un agravante del predominio del serotipo 19A emergente es que es cada vez más probable que no sea sensible a los antibióticos de primera línea comúnmente utilizados. Además, aproximadamente el 52% de los casos serotipados de enfermedad neumocócica invasiva que se produjeron en niños <2 años en el 2005 en el Programa Central de Vigilancia Bacteriana Activa de los CDC fueron debidos a los serotipos (19A, 7F, 3, 6A y 5) incluidos en Prevenar 13. En diversas recientes investigaciones llevadas a cabo por otros investigadores en EE.UU., más del 40% y hasta un 58% de los casos de enfermedad neumocócica invasiva residual en pacientes pediátricos fueron causados por estos 6 serotipos adicionales.

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

DIA  
CS  
AS

  
VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APDERADA LEGAL  
WYETH S.A.

aquellos serotipos neumocócicos incluidos en la vacuna, son responsables de una considerable carga de NAC entre los niños y que la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente es eficaz para prevenir la NAC en los niños. Los análisis de las bases de datos de utilización hospitalaria en EE.UU. hallaron una reducción del 39-52,4% en las hospitalizaciones por neumonía de cualquier etiología y una reducción del 57,6-65% en las hospitalizaciones codificadas como neumonía neumocócica en niños menores de 2 años. Si bien la neumonía sin complicaciones está considerada en general como una enfermedad no invasiva, la neumonía neumocócica puede complicarse por bacteriemia y manifestaciones localmente invasivas tales como empiema pleural y necrosis pulmonar. Las observaciones en EE.UU. desde el lanzamiento de la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente indican que la neumonía invasiva con complicaciones puede estar aumentando y que estas manifestaciones más severas de la neumonía están más probablemente asociadas con los serotipos incluidos en Prevenar 13 (1, 3, 19A y 7F); el serotipo 3 ha sido asociado en particular con neumonía necrosante.

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



VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
WYETH S.A.

llevado a cabo en el Instituto Nacional de Salud Pública y el estudio de eficacia para la aprobación de registro en lactantes estadounidenses realizado en el Northern California Kaiser Permanente (NCKP). El estudio finlandés en Otitis Media (FinOM) fue un estudio doble ciego y aleatorizado en el cual se distribuyeron equitativamente al azar 1662 lactantes para recibir la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente o una vacuna control (antihepatitis B [Hep B]) a los 2, 4, 6 y 12-15 meses de edad. En este estudio, se solicitó a los padres de los participantes traer a sus hijos a los consultorios del estudio si presentaban infecciones respiratorias o síntomas indicativos de otitis media aguda (OMA). Se efectuó una timpanocentesis y cultivo de exudado del oído medio si el diagnóstico era OMA. Se obtuvieron aislados de *S. pneumoniae* y se realizó serotipificación; la variable principal fue la eficacia contra los episodios de OMA causados por los serotipos de la vacuna en la población por protocolo. En el estudio en el NCKP, se evaluó la eficacia de la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente contra la otitis media desde el comienzo del estudio en octubre de 1995 hasta abril de 1998. El análisis de la otitis media incluyó 34.146 lactantes distribuidos al azar para recibir la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente (N=17.070) o la vacuna control (N=17.076) a los 2, 4, 6 y 12-15 meses de edad. En este estudio no se practicó timpanocentesis de rutina y no se utilizó ninguna definición convencional de otitis media por los investigadores. El criterio principal de evaluación de la otitis media fue la eficacia contra cualquier episodio de otitis media en la población por protocolo. La eficacia de la vacuna contra los episodios de OMA debidos a los serotipos de la vacuna evaluada en el estudio finlandés fue del 57% (IC 95%: 44-67%) en la población por protocolo y del 54% (IC 95%: 41-64%) en la población por intención de tratar. La eficacia de la vacuna contra los episodios de OMA debidos a los serotipos relacionados con la vacuna (6A, 9N, 18B, 19A, 23A), también evaluada en el estudio finlandés, fue del 51% (IC 95%: 27, 67) en la población por protocolo y del 44% (IC 95%: 20, 62) en la población por intención de tratar. Se observó un incremento no significativo de episodios de OMA causados por los serotipos no relacionados con la vacuna en la población por protocolo, que indica que los niños que recibieron la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente estarían expuestos a un mayor riesgo de otitis media debido a los serotipos neumocócicos no representados en la vacuna, en comparación con los niños que recibieron la vacuna de control. Sin embargo, la vacunación con la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente redujo en forma global los episodios de otitis media neumocócica. En el estudio en el centro NCKP, en el cual el criterio de evaluación fueron todos los episodios de otitis media independientemente de su etiología, la eficacia de la vacuna fue del 7% (IC 95%: 4-10%) y del 6% (IC 95%: 4-9%,



VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
WYETH S.A.

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 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

AA  
AAZ



VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
WYETH S.A.

población total pediátrica en el rango etario especificado que era asistida por el sistema de salud gubernamental de la ciudad, incluyendo 4 hospitales pediátricos (Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Hospital Infantil, Hospital Pediátrico del Niño Jesús y Hospital de Nuestra Señora de la Misericordia) y una red de centros de salud comunitarios (n = 80).

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

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

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

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



VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
WYETH S.A.



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 erarios; 53% y 39% de los aislamientos de serotipo 14 fueron de pacientes con neumonía y bacteriemia, respectivamente. El serotipo 5 fue más frecuentemente aislado en infantes jóvenes y el 18C fue encontrado en pacientes con bacteriemia que eran mayores de 6 meses de edad y comprendían el 15% de los aislamientos de bacteriemia. Finalmente, a pesar de que en los años 2000 y 2002 el serotipo 1 fue el mayor, el mismo no fue aislado durante el 2001.

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

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

**Tabla 4 del informe SIREVA II correspondiente a Argentina: Distribución de los serotipos más frecuentes por grupos de edad y diagnóstico**

RA  
JCS



VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
WYETH S.A.

**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.

**EFICACIA CLINICA****Estudios clínicos de inmunogenicidad con Prevenar 13**

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

VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APDDERADA LEGAL  
WYETH S.A.



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  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  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 $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ 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 months EE.UU. Lote 2	2, 4, 6 months EE.UU. Lote 3	2, 4, 6 months Canada
	N=282 - 285	N=106 - 128	N=261 - 273	N=249 - 252	N=387 - 399	N=398 - 413	N=387 - 404	N=272 - 277
1	96,1	93,0	99,3	95,6	98,5	97,8	97,0	95,7
3	98,2	93,7	90,3	63,5	79,1	68,5	72,4	79,6
4	98,2	97,7	98,9	94,4	98,5	97,6	95,5	97,1
5	93,0	90,6	97,3	89,7	94,4	94,2	90,3	87,0
6A	91,9	85,2	97,4	96,0	98,2	98,1	95,5	96,4
6B	77,5	77,3	98,5	87,3	94,4	94,9	89,5	93,1
7F	98,6	100,0	100,0	98,4	99,7	99,8	99,0	98,6
9V	98,6	98,4	99,3	90,5	96,5	95,4	95,5	95,3
14	98,9	92,9	97,4	97,6	98,2	99,2	99,0	98,2
18C	97,2	96,1	98,1	96,8	98,0	07,8	95,8	96,4
19A	99,3	99,2	99,6	98,4	98,7	98,1	99,0	97,8
19F	95,8	98,4	99,3	98,0	99,2	97,8	97,5	98,5
23F	88,7	82,8	94,6	90,5	87,2	91,2	88,1	90,2

En receptores de Prevenar 13, se ha demostrado que el anticuerpo de unión antipolisacárido para cada uno de los 13 serotipos se correlaciona con la actividad funcional opsonofagocítica antibacteriana (anticuerpo biológicamente activo). Los estudios clínicos también

VERÓNICA SIMUNIC  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA LEGAL  
 WYETH S.A.

demonstraron que la respuesta a Prevenar 13 no fue inferior a la de la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente en los 13 serotipos empleando una serie de criterios predefinidos de no inferioridad inmunológica. Las respuestas inmunitarias generadas por Prevenar 13 por los 6 serotipos adicionales resultaron cuantitativamente más elevadas, tanto para los anticuerpos opsonofagocíticos como de unión contra los polisacáridos, que las respuestas generadas por Prevenar 13.

#### *Respuestas inmunitarias después de una serie primaria de dos dosis*

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

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

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

RA  
AS



VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
WYETH S.A.

*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 lo realizado con la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente para establecer los programas de inmunización en lactantes de mayor de edad y niños.

Tabla 2: Concentraciones Medias Geométricas de anticuerpos IgG contra polisacáridos anticapsulares neumocócicos ( $\mu\text{g/ml}$ ) 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

  
 VERÓNICA SIMUNIC  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 APDDERADA LEGAL  
 WYETH S.A.


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 (véase 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.

Tabla 3: Concentraciones Medias Geométricas de anticuerpos IgG contra polisacáridos anticapsulares neumocócicos ( $\mu\text{g/ml}$ ) un mes después de la última dosis por grupos de edad			
Serotipo	7 a 11 meses de edad (N=83-84)	12 a 23 meses de edad (N=104-110)	$\geq 24$ 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

  
 VERÓNICA SIMUNIC  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA LEGAL  
 WYETH S.A.



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 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> )
Pediarix (DTPa-IPV-HepB) Respuestas después de la serie infantil de tres dosis		
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)
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	100,0 (182/182)	99,5 (186/187)

RA

VERÓNICA SIMUNIC  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA LEGAL  
 WYETH S.A.

(título $\geq 1:8$ )		
HBV $\geq 10,0$ mUI/ml	100,0 (153/153)	100,0 (173/173)
ActHIB (PRP) Respuestas después de la serie infantil		
Hib (PRP) ( $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$ )	97,9 (232/237)	97,8 (225/230)
Hib (PRP) ( $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$ )	77,6 (184/237)	78,3 (180/230)
Pentacel (DTPa-IPV-Hib) Respuestas después de la serie infantil		
Hib (PRP) ( $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$ )	97,8 (266/272)	99,6 (265/266)
Hib (PRP) ( $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$ )	81,6 (222/272)	84,6 (225/266)
PT $\geq 12,0$ UE/ml	98,6 (278/282)	96,0 (266/277)
HAF $\geq 20,0$ UE/ml	99,3 (281/283)	95,7 (266/278)
PRN $\geq 7,0$ UE/ml	96,8 (274/283)	96,0 (266/277)
FIM $\geq 4,0$ UE/ml	93,6 (264/282)	95,3 (262/275)
PedvaxHIB (PRP-OMP) Respuestas a los 12-15 meses después de la serie infantil con ActHIB		
Hib (PRP) ( $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$ )	100,0 (230/230)	100,0 (214/214)
Hib (PRP) ( $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$ )	90,4 (208/230)	92,1 (197/214)
ProQuad (MMR-Varicela) Respuestas a los 12-15 meses		
Sarampión ( $\geq 1,10$ I.V.)	96,4 (213/221)	97,1 (204/210)
Paperas ( $\geq 1,10$ I.V.)	76,5 (169/221)	72,9 (153/210)
Rubéola ( $\geq 15$ UI/ml)	91,9 (192/209)	90,7 (185/204)
Varicela ( $\geq 1,09$ I.V.)	26,7 (59/221)	21,9 (46/210)
<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.		

## 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 de mayor*

VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
WYETH S.A.

*edad.* 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>.

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.

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

***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***

VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
WYETH S.A.

**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. (Véase 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
* 2 dosis administradas con por lo menos 4 semanas de diferencia entre sí; tercera dosis luego de cumplir 1 año, por lo menos 2 meses después de la segunda dosis.	
† 2 dosis separadas con un intervalo de por lo menos 2 meses.	

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

Prevenar 13 contiene los mismos 7 serotipos contenidos en la vacuna antineumocócica conjugada 7 valente 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.

VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
WYETH S.A.





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

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

VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
WYETH S.A.

- No se dispone de datos de inmunogenicidad y seguridad sobre Prevenar 13 en niños de grupos específicos con mayor riesgo de contraer enfermedades neumocócicas invasivas (por ejemplo, niños con disfunción esplénica adquirida o congénita, infección por HIV, neoplasias malignas, síndrome nefrótico). Los niños en 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 (PPV23) 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 PPV23 son escasos.
- Al igual que con todas las vacunas pediátricas inyectables, deberá considerarse el posible riesgo de apnea al administrar la serie primaria de inmunización a los lactantes prematuros. Deberá considerarse la necesidad de monitoreo durante por lo menos 48 horas después de la vacunación en lactantes muy prematuros (nacidos  $\leq 30$  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**

No se ha establecido la seguridad durante el embarazo.

**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.



VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
WYETH S.A.

**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 (véase Posología y Forma de Administración).

**Empleo en geriatría**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Prevenar 13 en la población geriátrica (véase Posología y Forma de Administración).

**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.

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

**REACCIONES ADVERSAS**

Se evaluó la seguridad de la vacuna en 13 estudios clínicos controlados en los que administraron aproximadamente 15.000 dosis a 4.729 lactantes sanos con edades



VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
WYETH S.A.

comprendidas entre 6 semanas y 16 meses. En todos los estudios, Prevenar 13 se coadministró con vacunas pediátricas de rutina.

En un estudio de actualización del calendario de vacunación, se evaluó también la seguridad de 354 niños (7 meses a 5 años de edad) que recibieron por lo menos 1 dosis de Prevenar 13.

La frecuencia esperada de reacciones adversas se presenta en las siguientes categorías de frecuencia del Consejo para la Organización Internacional de Ciencias Médicas (CIOMS):

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

### Reacciones adversas de estudios clínicos con Prevenar 13

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,
--------	--

VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
WYETH S.A.

broncoespasmo

**Trastornos de piel y tejido subcutáneo**

Comunes

Exantema

Infrecuentes:

Urticaria o exantema similar a la urticaria

**Trastornos generales y en el sitio de la administración**

Muy comunes:

Fiebre; eritema, induración/inflamación o dolor/hiperestesia en el sitio de vacunación;  
Induración/inflamación o eritema mayor de 2,5 cm - 7 cm en el sitio de vacunación (después de la dosis de refuerzo y en niños de 2 a 5 años)

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

**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**

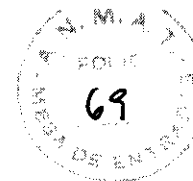
Edema angioneurótico; eritema multiforme

**Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración**

VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
WYETH S.A.

ORIGINAL

3372



Proyecto de Prospecto

Prevenar 13®, Vacuna Neumocócica Conjugada 13- Valente

Página 25 de 26

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 Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/658-7777

Hospital de Pediatría "Dr. Garrahan" (011) 4943-1455

AGITSE BIEN ANTES DE USAR.

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

MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

### **PRESENTACION**

Estuche conteniendo 1 jeringa prellenada con 0.5 ml.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 55413

Directora Técnica: Verónica P. Simunic - Farmacéutica

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 Indústria Farmaceûtica Ltda., Rodovia Castelo Branco  
Km 32,5 Itapevi - São Pablo, Brasil

VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
WYETH S.A.

ORIGINAL

3372



Proyecto de Prospecto

Prevenar 13®, Vacuna Neumocócica Conjugada 13- Valente

Página 26 de 26



**Importado por:**  
**WYETH S.A.**

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

Para mayor información respecto al producto, comunicarse al teléfono (011) 4317-1600

Fecha última revisión: .../.../...

LPD: 22/Feb/2011

RAA.

VERÓNICA SIMUNIC  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA LEGAL  
WYETH S.A.