

Prevenar®
Vacuna Neumocócica Conjugada 13-Valente
(Proteína Difteria CRM₁₉₇)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

1. DESCRIPCIÓN

1.1 Ingredientes activos, fracciones activas

La vacuna neumocócica conjugada 13-valente es una solución estéril de sacáridos de los antígenos capsulares de *Streptococcus pneumoniae*, serotipos 1,3,4,5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19 A, 19F y 23F individualmente conjugados por aminación reductiva a proteína de difteria CRM₁₉₇ no tóxica. Los polisacáridos son químicamente activados y luego unidos covalentemente a la proteína portadora CRM₁₉₇ para formar el glicoconjugado.

Los conjugados individuales son compuestos, y luego se agregan polisorbato 80 y fosfato de aluminio para formular la vacuna. La potencia de la vacuna está determinada por la cantidad de antígenos sacáridos y las relaciones sacárido-proteína en los glicoconjugados individuales. Cada dosis de 0.5 mL está formulada para contener 2.2 µg de cada sacárido para los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, y 23F y 4.4 µg de sacárido para el serotipo 6B, aproximadamente 28 µg.^{1,2}

1.2 Nombres comerciales representativos

Prevenar®

Vacuna Pneumocócica Conjugada 13 Valente

(Proteína Difteria CRM₁₉₇)

1.3 Clase farmacológica, clase terapéutica

Vacunas

1.4 Presentación y posibles vías de administración

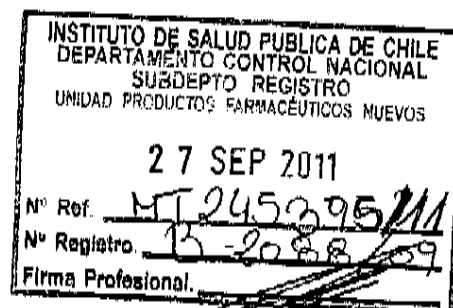
Suspensión lista para usarse como inyección intramuscular.³

Suministrada como jeringa pre-llenada.⁴

1.5 Composición y características farmacéuticas

Véase 1.1.

1.6 Naturaleza y contenido del envase



MT245395

Reg. ISP N° B-2088/09

Estuche de cartulina impreso que contiene jeringa(s) pre-llenada(s) de 1 mL de vidrio borosilicato tipo I. Las jeringas están pre-esambladas con un adaptador Luer-Lok y una tapa de aguja con un sobresello de plástico rígido cobertor. La tapa de aguja está compuesta de goma bromobutil isopren libre de látex, el adaptador Luer Lok está compuesto de policarbonato claro y el sobresello de polipropileno.

Tanto el adaptador (Luer-Lok) como el sobresello (PRTC) no tienen contacto con el producto.

2. INDICACIONES

Para la inmunización de niños de 2, 4, 6 y 12 a 15 meses de edad para prevenir enfermedades neumocócicas invasivas.

Inmunización activa de lactantes a partir de las 6 semanas de edad, contra la neumonía y la otitis media causada por *S. pneumoniae* serotipos 1; 3; 4; 5; 6A; 6B; 7F; 9V; 14; 18C; 19A; 19F y 23F.

3. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Para uso intramuscular solamente⁷

La dosis es de 0,5 mL para inyectar intramuscularmente, con cuidado de evitar la inyección en o cerca de los troncos nerviosos y vasos sanguíneos. *Los sitios de preferencia son la cara anterolateral del muslo en los lactantes o el músculo deltoides en la parte superior del brazo en los niños mayores.* La vacuna no se debe inyectar en el área glútea. No administrar PREVENAR® 13 Valente intravascularmente.^{8,9}

La vacuna no se debe inyectar en forma intradérmica, subcutánea o intravenosa, puesto que la seguridad e inmunogenicidad de estas vías no han sido evaluadas.

Los productos parenterales deben ser inspeccionados visualmente antes de su uso para verificar la existencia de materias particulada o decoloración.

Véase también la Sección 22.

No hay información disponible sobre la intercambiabilidad de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente o PREVENAR 13® Valente con otras vacunas neumocócicas conjugadas que contengan una proteína transportadora de CRM₁₉₇.

Se recomienda que los lactantes que reciben una primera dosis de PREVENAR 13® Valente completen el curso de vacunación con la PREVENAR 13® Valente.

Programa de vacunación

Inmunización primaria

En los lactantes, la serie de inmunización con PREVENAR 13® Valente consiste en tres dosis de 0.5mL cada una, en intervalos de 2 meses aproximadamente, seguidos de una cuarta dosis de 0.5 mL entre los 12 y 15 meses de edad. La edad acostumbrada para la primera dosis es de 2 meses de edad. El intervalo de dosificación recomendado es de 4 a 8 semanas. La cuarta dosis debe administrarse aproximadamente entre los 12 y 15 meses de edad, y al menos 2 meses después de la tercera dosis.¹⁰

| Programa de Vacunación de PREVENAR 13® Valente para lactantes y Niños | | | | |
|--|------------------|------------------|------------------|--------------------|
| <i>Dosis</i> | <i>Dosis 1**</i> | <i>Dosis 2**</i> | <i>Dosis 3**</i> | <i>Dosis 4†</i> |
| <i>Edad al momento de la dosis</i> | <i>2 meses</i> | <i>4 meses</i> | <i>6 meses</i> | <i>12-15 meses</i> |
| <p>*La dosis 1 se puede administrar desde las 6 semanas de edad. † El intervalo de dosificación recomendado es de 4 a 8 semanas. La cuarta dosis puede ser administrada aproximadamente entre los 12-15 meses de edad, y al menos 2 meses después de la tercera dosis.</p> | | | | |

Esquema acortado de 3 dosis de PREVENAR 13® Valente para ser administrado en Programa Nacional de Inmunizaciones

Alternativamente cuando PREVENAR 13® Valente es dada como parte de un Programa Nacional Rutinario de Inmunización de lactantes, se puede considerar un esquema acortado de tres dosis. La primera dosis puede ser administrada desde los 2 meses de edad, con una segunda dosis dos meses más tarde, y una tercera dosis (booster o dosis anamnésica) recomendada entre los 11-15 meses de edad (Ver sección Farmacodinamia, Eficacia Clínica).

En niños mayores a la edad indicada en el programa de rutina para lactantes, se debe aplicar el siguiente programa de PREVENAR 13® Valente:¹⁰

| Programa para PREVENAR 13® Valente en niños no vacunados previamente \geq 7 meses de edad | |
|---|--|
| <i>Edad al momento de la Primera Dosis</i> | <i>Número total de dosis de 0.5 mL</i> |
| <i>7-11 meses de edad</i> | <i>3*</i> |
| <i>12-23 meses de edad</i> | <i>2†</i> |
| <i>> 24 meses hasta 5 años de edad (antes del 6° cumpleaños)</i> | <i>1</i> |
| <p>* 2 dosis con 4 semanas de separación a lo menos; la tercera dosis después del primer cumpleaños, separada de la segunda dosis Por al menos 2 meses. † 2 dosis a lo menos con 2 meses de separación.</p> | |

Programa de PREVENAR 13® Valente para lactantes y niños previamente vacunados con vacuna neumocócica conjugada 7-valente (*Streptococcus pneumoniae* serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, y 23F):

PREVENAR 13® Valente contiene los mismos 7 serotipos presentes en la vacuna neumocócica conjugada 7-valente y está elaborada basándose en la misma tecnología de conjugación y usando la misma proteína transportadora CRM₁₉₇. Los niños que han iniciado su programa de inmunización con la vacuna neumocócica conjugada 7-valente pueden completar dicha inmunización cambiándose a PREVENAR® 13 Valente en cualquier punto del programa. En las pruebas clínicas, tanto los perfiles de seguridad como de inmunogenicidad son comparables.

MT245395

Reg. ISP N° B-2088/09

Niños de 15 meses a 5 años de edad que se consideran completamente inmunizados con la vacuna neumocócica 7-valente conjugada pueden recibir una dosis de PREVENAR® 13 Valente para obtener respuestas inmunes a los seis serotipos adicionales. Para esta puesta al día (suplementos), la dosis de PREVENAR® 13 Valente debe ser administrado con un intervalo de al menos 8 semanas después de la cuarta dosis de la vacuna neumocócica 7-valente conjugada ¹⁰⁷.

La inmunidad protectora a los seis nuevos serotipos en PREVENAR 13® Valente requiere de la dosificación adecuada a la edad que se describe anteriormente.

4. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo el toxoide diftérico.

5. ADVERTENCIAS ESPECIALES

- Como con todas las vacunas inyectables, siempre debe haber disponible una supervisión y un tratamiento médico adecuado en caso de algún ocasional evento anafiláctico después de la administración de la vacuna (véase Sección 15).¹³ (Disponibilidad de Epinefrina 1:1000 y otros agentes apropiados para el control de reacciones alérgicas inmediatas.
- Las enfermedades menores, tales como infecciones respiratorias leves, con o sin fiebre baja, no son, por lo general, una contraindicación para la vacunación. La decisión de administrar o retrasar la vacunación debido a una enfermedad febril actual o reciente depende en gran medida de la severidad de los síntomas y de su etiología. La administración de PREVENAR 13® Valente debería postergarse en sujetos que presenten una enfermedad febril severa y aguda.¹⁴
- Como con cualquier inyección intramuscular, PREVENAR 13® debe ser administrada con precaución en lactantes o niños con trombocitopenia o cualquier otro trastorno de la coagulación, o con aquellos sujetos que reciban terapia anticoagulante.¹⁵
- PREVENAR 13® Valente sólo protegerá contra los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* incluidos en la vacuna, y no protegerá contra otros microorganismos que causen enfermedad invasiva, neumonía u otitis media. Esta vacuna no se debe usar como tratamiento para infecciones activas.
- Como con cualquier otra vacuna, PREVENAR 13® puede no brindar protección contra la enfermedad neumocócica a todos los individuos que la reciben.

6. PRECAUCIONES

- Las informaciones sobre seguridad e inmunogenicidad no están disponibles para niños en grupos específicos con riesgo mayor de contraer la enfermedad neumocócica invasiva (por ejemplo, niños con disfunción esplénica congénita o adquirida, infección por HIV, enfermedades malignas, síndrome nefrótico.) Los niños en estos grupos pueden tener una respuesta de anticuerpos reducida frente a una inmunización activa debido al deterioro de su capacidad de respuesta inmunológica. La vacunación en grupos de alto riesgo debe ser considerada para cada caso en particular. Existen algunos datos que han demostrado que la vacuna neumocócica conjugada 7-valente (serie primaria de tres dosis) induce una respuesta inmune aceptable en lactantes con anemia drepanocítica o de células

falciformes, con un perfil de seguridad similar a aquel observado en grupos sin riesgo ¹⁶

- El uso de la vacuna neumocócica conjugada no reemplaza el uso de la vacuna neumocócica polisacárida 23-valente (PPV23) en niños \geq 24 meses de edad con anemia drepanocítica o de células falciformes, asplenia, infección por VIH, enfermedad crónica o con otro tipo de compromiso inmunológico. No existen datos disponibles sobre la vacunación secuencial con PREVENAR 13[®] Valente seguida por la vacuna neumocócica polisacárida 23-valente. Los datos sobre la vacunación secuencial con la vacuna neumocócica conjugada 7-valente seguida de PPV23 son limitados.¹⁷
- Como con toda vacuna pediátrica inyectable, debe considerarse el riesgo potencial de apnea al momento de administrar la serie primaria de inmunización en lactantes prematuros. Para cada infante prematuro (nacido \leq 30 semanas de gestación) que permanece hospitalizado al momento de la administración recomendada de la vacuna, se debe considerar la necesidad de monitoreo durante al menos 48 horas después de la vacunación.

Puesto que en este grupo de lactantes el beneficio de la vacunación es alto, ésta no se debe retener o retrasar.¹⁸

7. EMBARAZO

No se ha establecido la seguridad durante el embarazo.

8. LACTANCIA

No se ha establecido la seguridad durante el periodo de lactancia.

No se sabe si los antígenos o anticuerpos de la vacuna se excretan en la leche humana.

9. USO PEDIÁTRICO

La seguridad y efectividad de PREVENAR 13[®] Valente en niños menores de 6 semanas de edad, o en o después del sexto cumpleaños, no han sido establecidas (véase Sección 3).

10. USO GERIÁTRICO

No se ha establecido la seguridad y efectividad de PREVENAR 13[®] Valente en poblaciones geriátricas (Véase la Sección 3).

11. INTERACCIONES

PREVENAR 13[®] Valente puede ser administrada con cualquiera de los siguientes elementos antigénicos, ya sea como vacunas monovalentes o combinadas: difteria, tétano, pertussis acelular o de célula entera, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielitis inactivada, hepatitis B, meningococo serogrupo C, sarampión, paperas, rubéola y varicela. Los estudios clínicos demostraron que las respuestas inmunológicas y los perfiles de seguridad de las vacunas administradas no se vieron afectados ¹⁹

Con anterioridad, estudios con vacuna neumocócica conjugada 7-valente y vacunas

antirotavirus demostraron que las respuestas inmunológicas de los siete serotipos de neumococos contenidos en la vacuna neumocócica conjugada 7-valente y en las vacunas antirotavirus no se vieron afectadas. No se espera observar diferencias en la respuesta inmunológica para los seis serotipos adicionales o para la vacuna antirotavirus en PREVENAR 13® Valente.²⁰

No se observó ningún cambio en los perfiles de seguridad en pruebas clínicas con lactantes en las que se administraba PREVENAR 13® Valente en forma concomitante pero en diferente sitio/vía con la vacuna antirotavirus, hepatitis A, y/o vacunas contra la gripe.^{21, 22}

Las diferentes vacunas inyectables siempre deben colocarse en diferentes sitios de inyección.

12 INTERFERENCIA CON ANÁLISIS DE LABORATORIO Y OTRAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

-

13. EFECTOS SOBRE ACTIVIDADES QUE REQUIEREN CONCENTRACIÓN Y FUNCIONAMIENTO

-

14. ABUSO Y DEPENDENCIA

-

15. REACCIONES ADVERSAS^{23, 24, 25}

La seguridad de la vacuna fue evaluada en 13 ensayos clínicos controlados, donde alrededor de 15.000 dosis fueron entregados a 4.729 niños sanos de edades comprendidas entre 6 semanas a 16 meses de edad.

En todos los ensayos, PREVENAR® 13 Valente fue administrado conjuntamente con las vacunas pediátricas. En una puesta al día del estudio, 354 niños vacunados previamente, que (7 meses a 5 años de edad) recibieron al menos una dosis de PREVENAR® 13 Valente, también se evaluó la seguridad.

La frecuencia esperada de reacciones adversas se presenta en las categorías de frecuencias CIOMS:

| | |
|------------------|------------------|
| Muy común: | ≥10% |
| Común: | ≥ 1 % y < 10 % |
| Poco común: | ≥0.1% y <1% |
| Escaso: | ≥ 0.01% y < 0.1% |
| Muy escasamente: | <0.01% |

15.1 Reacciones adversas de las pruebas clínicas con PREVENAR 13® Valente

Estos datos provienen de pruebas clínicas en las cuales se administró PREVENAR 13® Valente en forma simultánea con otras vacunas infantiles de rutina.

Trastornos del metabolismo y la nutrición

| | |
|-----------|-------------------------|
| Muy común | Disminución del apetito |
|-----------|-------------------------|

Trastornos psiquiátricos

| | |
|-----------|---------------|
| Muy común | Irritabilidad |
| No común; | Llanto |

Trastornos del sistema nervioso

| | |
|------------|---|
| Muy común | Somnolencia/aumento del sueño; sueño agitado/disminuido |
| Poco común | Convulsiones (incluyendo convulsiones febriles) |

Trastornos gastrointestinales

| | |
|-------|------------------|
| Común | Diarrea, vómitos |
|-------|------------------|

Trastornos del sistema inmunológico

| | |
|--------|---|
| Escaso | Reacción de hipersensibilidad incluyendo edema facial, Disnea, espasmos bronquiales |
|--------|---|

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos

| | |
|-----------|---------------------------------------|
| Común | Sarpullido |
| No común: | Urticaria o sarpullido tipo urticaria |

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

| | |
|------------|---|
| Muy común | Fiebre; cualquier eritema, induración/hinchazón o dolor/sensibilidad al tacto en el sitio de la inyección; Eritema o induración/hinchazón de 2.5cm - 7.0 cm en el sitio de la inyección (después de la dosis para niños pequeños y niños entre 2 y 5 años). |
| Común | Fiebre más alta que 39° C; eritema o induración/Hinchazón entre 2.5 cm – 7.0 cm del sitio de la inyección (después de la serie infantil); Dolor/sensibilidad al tacto del sitio de la inyección que interfiere con el movimiento |
| Poco común | Eritema o induración/hinchazón mayor que 7.0 cm en el sitio de la inyección |

15.2 Reacciones adversas adicionales de la Vacuna neumocócica conjugada 7-valente

Aún cuando las siguientes reacciones adversas al medicamento no fueron observadas en las pruebas clínicas para PREVENAR 13® Valente, se consideran reacciones adversas al producto para la vacuna neumocócica conjugada 7-valente, las que se consideran igualmente como reacciones adversas para PREVENAR 13® Valente. Estas reacciones se enumeran a continuación con la frecuencia vista con la vacuna neumocócica conjugada 7-valente.

15.3 Reacciones adversas de las Pruebas Clínicas de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente**Órgano Sistema Reacción adversa****Trastornos del sistema nervioso**

Escaso Episodio hipotónico-hiporesponsivo

15.4 Reacciones adversas obtenidas de la experiencia post-comercialización de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente

Estas frecuencias se basan en tasas reportadas espontáneamente para la vacuna neumocócica conjugada 7-valente y han sido calculadas usando el número de informes y el número de dosis distribuidas.

Órgano o Sistema Reacción adversa**Trastornos sanguíneos y del sistema linfático**

Muy escasamente Linfadenopatía localizada en la región del sitio de la inyección

Trastornos del sistema inmunológico

Muy escasamente Reacción anafiláctica/anafilactoide, incluyendo shock

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos

Muy escasamente Edema angioneurótico; eritema multiforme

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Muy escasamente Dermatitis en el sitio de la inyección; urticaria en el sitio de la inyección; Prurito en el sitio de la inyección

16. SOBREDOSIS

La sobredosis con PREVENAR 13® Valente es poco probable debido a su presentación como jeringa pre-llenada. Sin embargo, se han reportado casos de sobredosis con PREVENAR 13® Valente definidas como dosis posteriores administradas en fechas más cercanas que las recomendadas con respecto a la dosis previa. En general, los eventos adversos reportados por sobredosis son consistentes con aquellos que han sido reportados con dosis administradas en los programas recomendados de PREVENAR13® Valente.

17. MODO DE ACCION

PREVENAR13® Valente contiene los 7 polisacáridos capsulares neumocócicos que están presentes en la vacuna neumocócica conjugada 7-valente (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) más 6

polisacáridos adicionales (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A) todos conjugados con la proteína transportadora CRM₁₉₇. Los linfocitos B producen anticuerpos en respuesta a la estimulación antigénica vía mecanismos T-dependientes y T-independientes. La respuesta inmunológica a la mayoría de los antígenos es T-dependiente e implica la colaboración de los linfocitos-T CD4+ y de los linfocitos B, reconociendo al antígeno mediante una unión tipo enlace. Los linfocitos-T CD4+ (linfocitos T colaboradores) proporcionan señales a los linfocitos B directamente a través de interacciones con la proteína de la superficie celular e indirectamente a través de la liberación de citocinas. Estas señales resultan en la proliferación y diferenciación de las células B y en la producción de anticuerpos de gran afinidad. La señalización de los linfocitos-T CD4+ es un requisito para la generación de los linfocitos B de larga vida llamados células plasmáticas, que producen continuamente anticuerpos de varios isolipos (con un componente IgG) y linfocitos-B de memoria que rápidamente se movilizan y secretan anticuerpos frente a la re-exposición al mismo antígeno.^{26, 27, 28}

Los polisacáridos capsulares bacterianos (PSs), en tanto variados en estructura química, comparten la propiedad inmunológica común de ser en gran medida antígenos T-independientes. En ausencia de la colaboración de los linfocitos T, los linfocitos B estimulados por PS producen predominantemente anticuerpos IgM; por lo general no hay una maduración de la afinidad de los anticuerpos, y no se producen linfocitos B de memoria.^{29, 30} Al igual que las vacunas, los PSs están asociados a una pobre o ausente inmunogenicidad en los lactantes menores de 24 meses de edad y con la falla en la inducción de memoria inmunológica a cualquier edad.^{31, 32, 33, 34, 35, 36} La conjugación de los PS a una proteína transportadora sobrepasa la naturaleza independiente de los antígenos del PS. Los linfocitos B transportadores específicos de proteína proporcionan las señales para la maduración de la respuesta de los linfocitos B y la generación de linfocitos B de memoria. La conversión de los PSs de *Streptococcus pneumoniae* en un antígeno dependiente de un linfocito B mediante un enlace covalente con la proteína transportadora inmunogénica CRM₁₉₇ aumenta la respuesta del anticuerpo, induce la memoria inmunológica y promueve respuestas reforzadas frente a la re-exposición de lactantes y niños pequeños a los polisacáridos neumocócicos.^{37, 38}

18. FARMACODINÁMICA, EFICACIA CLÍNICA

Carga de enfermedad

S. pneumoniae es una causa importante de morbilidad y mortalidad a través del mundo, en personas de todas las edades. El organismo causa infecciones invasivas, tales como la bacteremia y la meningitis, así como la neumonía y las infecciones de las vías respiratorias superiores, incluyendo la otitis media y la sinusitis. En niños mayores de 1 mes, *S. pneumoniae* es la causa más común de enfermedad invasiva.³⁹ Se han identificado más de 90 serotipos diferentes de *S. pneumoniae*, los que varían tanto en la composición de sus polisacáridos capsulares seroactivos como en su capacidad de causar enfermedad, donde la mayor parte de la enfermedad invasiva es causada por relativamente pocos serotipos. Las frecuencias relativas de los serotipos neumocócicos que causan enfermedad invasiva en niños varían geográficamente, pero han permanecido asombrosamente estables en el tiempo. En los Estados Unidos, los serotipos que causaron la mayor parte de la enfermedad en la década de los noventa fueron la base para el desarrollo de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente e incluyó los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, y 23F.⁴⁰

Previo a la introducción de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente, la incidencia de enfermedades neumocócicas invasivas (IPD) entre niños menores de 2 años de edad era de aproximadamente de 180-200 casos/100.000/año,^{41, 42} con una tasa global de mortalidad debido a la enfermedad de 1.4%⁴³ La incidencia de la meningitis neumocócica en este grupo etario

etéreo fue estimada en aproximadamente 7-10 casos/100,000 /año, con una tasa de mortalidad asociada que alcanzó hasta 8 - 25%.^{44,45} De los sobrevivientes, una proporción importante tuvo serias secuelas, incluyendo retraso en el desarrollo, trastornos convulsivos y sordera.⁴² Finalmente, en tanto la neumonía no es generalmente considerada como una enfermedad invasiva per se, puede ir acompañada por bacteremia o puede complicarse por invasión local por empiema dentro de un espacio normalmente estéril. Ambas manifestaciones invasivas de la neumonía son más severas y conllevan tasas de morbilidad y mortalidad considerablemente más altas que las neumonías no invasivas, incluso entre los niños. Previo a la entrega de la licencia para la vacuna neumocócica conjugada 7-valente, la incidencia estimada de neumonía entre niños < 2 años era 24/100,000.⁴³ Los niños en el grupo de cuidado infantil han aumentado el riesgo de enfermedad neumocócica invasiva,^{48,49} al igual que los individuos inmunocomprometidos con neutropenia, asplenia, anemia depranocítica, trastornos de la inmunidad complementaria y humoral, infecciones provocadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o enfermedades crónicas subyacentes.⁵⁰

La vacuna neumocócica conjugada 7-valente recibió su licencia en los Estados Unidos en el año 2000, después de una prueba clínica, randomizada, doble ciego en una población multi-étnica, realizado por el Northern California Kaiser Permanente (NCKP) desde octubre 1995 a Agosto 20, 1998. En este estudio 37.816 lactantes fueron randomizados ya sea a la vacuna neumocócica conjugada 7-valente o a una vacuna de control (una vacuna meningocócica conjugada del grupo C investigacional [MnCC]) a los 2, 4, 6, y 12-15 meses de edad. En este estudio, la eficacia de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente contra la enfermedad invasiva debida a *S. pneumoniae* en casos acumulados durante este periodo, fue de 100% en ambos análisis, por protocolo e intento de tratamiento (95% CI, 75.4%-100% y 81.7-100%, respectivamente).⁵¹ Los datos acumulados durante un periodo de seguimiento extendido hasta Abril 20, 1999, entregaron estimaciones de eficacia similares de 97.3% en el análisis por protocolo y 94.4% en el análisis de intento de tratamiento.⁶² Desde la introducción de la vacuna hasta 2005,⁵³ se ha observado entre los niños menores de 5 años, una reducción de 98% en las IPD causadas por los serotipos de la vacuna, avalando la alta efectividad de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente en uso rutinario. En tanto el efecto del uso rutinario de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente en lactantes y niños pequeños ha sido asombroso, presentando una casi total eliminación de los serotipos contenidos en esta vacuna, se ha observado un aumento proporcional en otros serotipos que causan IPD (como un porcentaje creciente de enfermedad residual). Específicamente, mientras el serotipo 19A fue el noveno más común de los serotipos aislados que causaban IPD en los Estados Unidos antes de la introducción de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente, al año 2005, de acuerdo tanto al CDC y a encuestas independientes, el serotipo 19A había pasado a ser el serotipo neumocócico predominante como causa de IPDs en los niños estadounidenses, responsable de aproximadamente 30-45% de las IPDs residuales en niños < 5 años de edad a esa fecha.^{54,55,56,57} Agravando el problema de la predominancia emergente del serotipo 19A está el hecho de que éste es cada vez menos susceptible a los agentes antimicrobianos más comúnmente usados.^{58,59,60,61,62} Además, aproximadamente 52% de los casos de IPD producidos por serotipos que se presentaron en niños < 2 años de edad en el Programa Central de Vigilancia Bacteriana Activa de la CDC, de 2005, fueron debidos a los serotipos (19A, 7F, 3, 6A, y 5) incluidos en PREVENAR 13® Valente. En varias encuestas conducidas recientemente en los Estados Unidos por otros investigadores, más del 40% y hasta el 58% de los casos de IPDs residuales en sujetos pediátricos fueron causados por estos seis serotipos adicionales.^{63,64}

Las observaciones epidemiológicas en los Estados Unidos desde la introducción de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente han demostrado que no sólo la enfermedad invasiva se ha

reducido en forma significativa entre los niños vacunados, en especial aquella causada por los serotipos incluidos en la vacuna, sino que también se ha reducido entre los niños mayores de 5 años de edad (una población para la cual la vacuna neumocócica no se recomienda en forma rutinaria)⁶⁵ y entre lactantes muy jóvenes para ser elegibles para inmunización⁶⁶. Generalmente se cree que la reducción de la enfermedad entre personas no vacunadas es el resultado de la "inmunidad de rebaño" o "efecto indirecto", un fenómeno que ocurre vía interrupción de la transmisión de la enfermedad a poblaciones de otro modo susceptibles, resultando en una reducción observada de la enfermedad como un todo. En este caso, se observa la inmunidad de rebaño en las poblaciones no vacunadas debido a la capacidad de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente para interrumpir la transmisión de los neumococos desde los niños vacunados hacia sus contactos no vacunados. Se esperan respuestas de poblaciones similares en relación con PREVENAR 13® Valente cuando se use rutinariamente.

La contribución exacta de *S. pneumoniae* en la neumonía infantil es desconocida, y a menudo no es posible identificar los organismos causantes. En estudios de niños menores de 5 años de edad, con neumonía de origen comunitario (CAP), donde se intentó el diagnóstico usando métodos serológicos, ensayando antígenos y mediante datos de cultivo, el 30% de los casos fue clasificado como neumonía bacteriana, y se encontró que el 70% de éstos (21% del total de las neumonías de origen comunitario) fueron debidos a *S. pneumoniae*,⁶⁷ haciendo de ella la causa bacteriana más común de la neumonía en este grupo ~~etario~~ ~~etáreo~~. Sin embargo, las observaciones desde la introducción de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente sugieren que *S. pneumoniae*, y en particular aquellos serotipos neumocócicos incluidos en la vacuna, son responsables de una carga importante de CAP entre los niños y que la vacuna neumocócica conjugada 7-valente es efectiva en la prevención de CAP en niños. En particular, las revisiones de las bases de datos de la utilización en los Estados Unidos encontraron que una reducción en las hospitalizaciones de un 39-52.4% para las neumonías de cualquier causa, y una reducción de 57.6-65% en las hospitalizaciones codificadas como neumonía neumocócica en niños menores de 2 años.^{68,69} En tanto la neumonía no complicada es generalmente considerada como una enfermedad no invasiva, la neumonía neumocócica puede complicarse tanto por bacteremia y por manifestaciones localmente invasivas entre las que se incluyen el empiema pleural y la necrosis pulmonar. Las observaciones en los Estados Unidos desde la introducción de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente sugieren que la neumonía invasiva y complicada puede estar aumentando y que estas manifestaciones más severas de neumonía pueden asociarse probablemente con los serotipos incluidos en PREVENAR 13® Valente (1, 3, 19A, Y 7F)^{70,71,72} asociándose particularmente el serotipo 3 con la neumonía necrotizante.⁷³

Streptococcus pneumoniae es también la causa principal de enfermedad no invasiva en niños, particularmente, de otitis media aguda (OMA). La otitis media aguda (OMA) es una enfermedad común de la niñez; 60% de los niños en su primer año de vida experimentan un episodio y más del 90% lo experimentan antes de los 5 años. Durante el año 2000, antes de la introducción en los Estados Unidos de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente, se produjeron aproximadamente 24,5 millones de visitas médicas y 490,000 procedimientos de miringotomía con colocación de tubos de drenaje al año fueron atribuidos a la otitis media.^{74,75} La incidencia máxima de OMA es entre los 6 a 18 meses de edad.⁷⁶ La enfermedad es menos común en niños mayores pero también se presenta. En 1990, un informe de control realizado por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) dio a la otitis media como el principal diagnóstico de enfermedad en niños entre 2 y 10 años.⁷⁷ Las complicaciones de la OMA incluyen efusión persistente del oído medio, pérdida transitoria de la audición, posibles retrasos en el habla y, si se deja sin tratar, puede llevar a enfermedades más graves tales como la mastoiditis y la meningitis. *S. pneumoniae* es una causa importante de la OMA. Es el patógeno bacteriano

más comúnmente aislado en el fluido del oído medio, identificado entre 20% y 40% de los cultivos de fluido del oído medio en las OMAs.^{78,79} La otitis media neumocócica está asociada con tasas más altas de fiebre y una menor probabilidad de resolverse espontáneamente que otras OMAs debidas ya sea a *H. influenzae* o *M. catarrhalis* no tipificables.^{80,81}

La eficacia de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente contra la otitis media fue evaluada en dos pruebas clínicas: una prueba efectuada en lactantes finlandeses por el Instituto Nacional de Salud Pública y la prueba de eficacia pivotal en lactantes norteamericanos en Northern California Kaiser Permanente (NCKP). La Prueba Finlandesa sobre Otitis Media (FinOM) fue una prueba randomizada, de doble ciego, en la cual 1.662 lactantes fueron igualmente randomizados para recibir la vacuna neumocócica conjugada 7-valente o una vacuna de control (vacuna contra la Hepatitis B [Hep B]) a los 2, 4, 6, y 12-15 meses de edad. En este estudio, se le solicitó a los padres de los participantes que trajeran a sus niños a las clínicas del estudio si el niño presentaba infecciones respiratorias o síntomas que sugirieran una otitis media aguda (OMA). Si se diagnosticaba una OMA, se realizaba una timpanocentesis y se hacía un cultivo del fluido del oído medio. Si se aislaba *S. pneumoniae*, se realizaba la determinación del serotipo; el objetivo primario era la eficacia contra los episodios de OMA causados por los serotipos de la vacuna en la población según el protocolo. En la prueba NCKP, se evaluó la eficacia de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente contra la otitis media desde el inicio de la prueba en octubre de 1995 hasta abril de 1998. El análisis de la otitis media incluyó 34.146 lactantes randomizados a la vacuna neumocócica conjugada 7-valente (N=17.070) o a la vacuna de control (N=17.076), a los 2, 4, 6 y 12-15 meses de edad. En esta prueba no se realizó timpanocentesis de rutina, y los médicos del estudio no utilizaron ninguna definición estándar de otitis media. El objetivo primario de la otitis media fue la eficacia contra todos los episodios de otitis media en la población según el protocolo.^{82,83}

La eficacia de la vacuna contra los episodios de OMA debidos a los serotipos de la vacuna evaluada en la prueba finlandesa fue de 57% (95% CI, 44-67%) en la población según el protocolo y de 54% (95% CI, 41-64%) en la población con intención de tratar. La eficacia de la vacuna contra los episodios de OMA debida a los serotipos relacionados con la vacuna (6A, 9N, 18B, 19A, 23A), evaluados también en la prueba finlandesa, fue de 51% (95% CI: 27, 67) en la población según el protocolo y de 44% (95% CI: 20, 62) en la población con intención de tratar. Hubo un aumento no significativo en los episodios de OMA causados por serotipos no relacionados con la vacuna en la población según protocolo, sugiriendo que los niños que recibieron la vacuna neumocócica conjugada 7-valente parecían estar en 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 neumocócica conjugada 7-valente redujo los episodios de otitis media neumocócica en general. En la prueba de NCKP, cuyo objetivo era todos los episodios de otitis media sin perjuicio de la etiología, la eficacia de la vacuna fue de 7% (95% CI, 4-10%) y 6% (95% CI, 4-9%), respectivamente, para los análisis según protocolo y según intención de tratar. En ambas pruebas se evaluaron, igualmente, varios otros objetivos para la otitis media. La OMA recurrente, definida como 3 episodios en 6 meses o 4 episodios en 12 meses, se redujo en un 9% en ambas poblaciones, según protocolo e intención de tratamiento (95%CI: 3-15% según protocolo y 95% CI: 4-14% en intención de tratamiento) en la prueba del NCKP; una tendencia similar se observó en la prueba finlandesa. La prueba NCKP también demostró una reducción de 20% (95% CI: 2, 35) en la colocación de tubos de timpanostomía en la población según protocolo y de un 21% (95% CI: 4, 34) en la población con intención de tratar.^{84,85} Los datos de la prueba NCKP acumulados a lo largo del periodo de seguimiento extendido a abril 20, 1999, en el cual un total de 37.866 niños fueron incluidos (18.925 en el grupo de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente y 18.941 en el grupo de control con MnCC), dieron como resultado

estimaciones de la eficacia similares para la otitis media en todos los objetivos.⁸⁶

En forma similar a la experiencia con IPDs, se han observado reducciones en OMA en los Estados Unidos desde la introducción de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente.^{87,88,89} Puesto que la timpanocentesis diagnóstica no se realiza en forma rutinaria en Estados Unidos, existe menos información disponible sobre los cambios en la distribución de los serotipos neumocócicos causantes. Sin embargo, resultados de varios estudios recientes sugieren que algunos serotipos que no están incluidos en la vacuna también están apareciendo como causas importantes de OMA o de sus complicaciones en niños (incluyendo la mastoiditis, que ahora es responsable del 12% de todas las IPDs en el Estudio de Control Neumocócico Multicéntrico Pediátrico de Estados Unidos, todas ellas causadas en 2006-07 por el serotipo 19A), y que es probable que éstos sean resistentes a los agentes antimicrobianos comúnmente usados.^{90,91} Otra serie de aislados neumocócicos provenientes de muestras de timpanocentesis recogidas de 5 centros a través de Estados Unidos, identificaron al serotipo 3 como el más común, con un porcentaje menor para los serotipos 1 y 7.⁹²

Pruebas Clínicas de Inmunogenicidad del PREVENAR 13® Valente

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha recomendado una concentración de anticuerpos polisacáridos anti-capsulares séricos de 0.35 µg/ml medidos un mes después de la serie primaria para lactantes como una única concentración de anticuerpos de referencia para estimar la eficacia de las nuevas vacunas neumocócicas conjugadas contra las IPDs. Esta recomendación se basa en gran medida en la correlación observada entre inmunogenicidad y la eficacia contra las IPDs de las tres pruebas controladas con placebo para la vacuna neumocócica conjugada 7-valente o la vacuna polisacárida conjugada o la 9-valente CRM₁₉₇ investigacional. Esta concentración de referencia sólo es aplicable en forma poblacional y no puede ser usada para predecir la protección contra las IPDs sobre en forma individual.⁹³

Respuestas Inmunológicas después de la serie primaria Infantil de tres dosis

Se han conducido pruebas clínicas en Estados Unidos y varios países europeos, usando una gama de programas primarios de vacunación. El porcentaje de lactantes que logró concentraciones de anticuerpos IgG polisacáridos anti-capsulares neumocócicos ≥ 0.35 µg/ml un mes después de la serie primaria de tres dosis en los estudios representativos, se presenta en la Tabla 1 a continuación^{94,95,96,97,98}

| Tabla 1: Porcentaje de sujetos con polisacárido IgG anti-capsular neumocócico | | | | | | | | |
|--|---------------------------|--------------------------|-------------------------|----------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------|
| Concentraciones de Anticuerpos > 0.35 µg/ml, un mes después de la serie de lactantes | | | | | | | | |
| Serotipo | 2, 3, 4 meses Alemania | 2, 3, 4 meses Polonia | 2, 4, 6 meses España | 2, 4, 6 meses USA | 2, 4, 6 meses USA Lote 1 | 2, 4, 6 meses USA Lote 2 | 2, 4, 6 meses USA Lote 3 | 2, 4, 6 meses Canadá |
| | (N=282 - | (N=106 - | (N=261 - | (N=249 - | (N=387 - | (N=398 - | (N=387 - | (N=272 - |

MT245395**Reg. ISP N° B-2088/09**

| | 285) | 128) | 273) | 252) | 399) | 413) | 404) | 277) |
|-----|------|-------|-------|------|------|------|------|------|
| 1 | 96.1 | 93.0 | 99.3 | 95.6 | 98.5 | 97.8 | 97.0 | 95.7 |
| 3 | 98.2 | 93.7 | 90.3 | 63.5 | 79.1 | 68.5 | 72.4 | 79.6 |
| 4 | 98.2 | 97.7 | 98.9 | 94.4 | 98.5 | 97.6 | 95.5 | 97.1 |
| 5 | 93.0 | 90.6 | 97.3 | 89.7 | 94.4 | 94.2 | 90.3 | 87.0 |
| 6A | 91.9 | 85.2 | 97.4 | 96.0 | 98.2 | 98.1 | 95.5 | 96.4 |
| 6B | 77.5 | 77.3 | 98.5 | 87.3 | 94.4 | 94.9 | 89.5 | 93.1 |
| 7F | 98.6 | 100.0 | 100.0 | 98.4 | 99.7 | 99.8 | 99.0 | 98.6 |
| 9V | 98.6 | 98.4 | 99.3 | 90.5 | 96.5 | 95.4 | 95.5 | 95.3 |
| 14 | 98.9 | 92.9 | 97.4 | 97.6 | 98.2 | 99.2 | 99.0 | 98.2 |
| 18C | 97.2 | 96.1 | 98.1 | 96.8 | 98.0 | 97.8 | 95.8 | 96.4 |
| 19A | 99.3 | 99.2 | 99.6 | 98.4 | 98.7 | 98.1 | 99.0 | 97.8 |
| 19F | 95.8 | 98.4 | 99.3 | 98.0 | 99.2 | 97.8 | 97.5 | 98.5 |
| 23F | 88.7 | 82.8 | 94.6 | 90.5 | 87.2 | 91.2 | 88.1 | 90.2 |

Se ha demostrado que en los receptores, el anticuerpo de enlace al anti-polisacárido para cada uno de los 13 serotipos se correlaciona con la actividad opsonofagocítica antibacteriana funcional (anticuerpo activo biológicamente). Las pruebas clínicas también demostraron que la respuesta a PREVENAR 13® Valente no fue inferior a aquella de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente para todos los 13 serotipos, utilizando un set predefinido de criterios de no-inferioridad inmunológica⁹⁹. Las respuestas inmunes producidas por PREVENAR® 13 Valente a los 6 serotipos adicionales fueron cuantitativamente mayores, tanto para los polisacáridos vinculantes y anticuerpos opsonofagocíticos, que las respuestas producidas por PREVENAR® 13 Valente¹⁰⁸.

Respuestas inmunológicas después de la serie primaria de dos dosis

La inmunogenicidad en infantes después de dos dosis ha sido documentada en cuatro estudios. La proporción de lactantes que logran una concentración de polisacáridos IgG anti-capsulares neumocócicos $\geq 0.35 \mu\text{g/ml}$ un mes después de recibir la segunda dosis, varió entre 79.6% y 98.5% a través de 11 de los 13 serotipos de la vacuna. Proporciones menores de lactantes lograron este umbral de concentración de anticuerpo para el serotipo 6B (27.9% a 58.4%) y 23F (55.8% a 68.6%). Comparado con la serie infantil de tres dosis, los GMCs del polisacárido IgG anti-capsular neumocócico fueron menores después de la serie infantil de dos dosis para la mayoría de los serotipos.^{100,101} La efectividad de una serie primaria de dos dosis contra la otitis media aguda o neumonía no ha sido establecida.

Respuestas anamnésicas después de los programas primarios de dos y tres dosis

Las concentraciones de anticuerpos post-booster fueron mayores para 12 serotipos que aquellas logradas después de la serie infantil primaria, lo que es consistente con el refuerzo adecuado (la inducción de la memoria inmunológica). Las concentraciones de anticuerpos después de la serie infantil primaria y de las dosis de refuerzo fueron similares para el serotipo 3. Las respuestas de anticuerpos a las dosis de refuerzo después de las series infantiles primarias de dos y tres dosis fueron comparables para los 13 serotipos en la vacuna.¹⁰²

En niños entre 7 meses y 5 años de edad, los programas de puesta al día de inmunización por edad (como se describen en la sección 3) da como resultado niveles de respuestas de anticuerpo polisacárido IgG anti-capsular para cada uno de los 13 serotipos que son al menos comparables con aquellas de la serie primaria de tres dosis en lactantes.¹⁰³

Respuesta anamnésica a Prevenar 13® Valente seguido de una serie primaria en lactantes de tres dosis Prevenar 7 Valente, Vacuna Pneumocócica Conjugada o Prevenar 13® Valente.

En un estudio randomizado, doble ciego, control activo en lactantes en Francia (008), fueron asignados al azar a tres grupos en una razón de 2:1:1: (1) Prevenar 13® Valente a 2,3,4 y 12 meses o (2) Prevenar® 7 Valente Vacuna Pneumocócica conjugada a 2,3,4 meses seguido de Prevenar 13® Valente a 12 meses o (3) Prevenar® 7 Valente Vacuna Pneumocócica conjugada a 2,3,4 y 12 meses. Las concentraciones geométricas promedio de la respuesta al anticuerpo IgG polisacárido anticapsular en cada uno de los trece serotipos en los 3 grupos, se muestran en la tabla 2.^{104,106,108,107,108} Concentraciones geométricas promedio a los 7 serotipos de la vacuna conjugada 7 valente no difirieron en los tres grupos. Aunque las concentraciones geométricas promedio a los 6 serotipos adicionales en el grupo Vacuna conjugada 7 valente/Prevenar 13® Valente fueron más bajas a aquellos observados con las cuatro dosis del régimen Prevenar 13® Valente (excepto para el serotipo 3) fueron al menos comparable a aquellas de las series de las tres dosis en lactantes en los estudios 004 y 3005. Esta comparación a respuestas de lactantes es similar a la que fue hecha con la vacuna neumocócica 7 valente para establecer los esquemas de inmunización en lactantes mayores y niños.^{109,110}

Tabla 2: Concentraciones geométricas promedio al anticuerpo IgG Polisacárido anticapsular neumocócico (µg/mL) un mes después de la vacunación.

| Serotipo | 13V/13V Post-Infante (008) N=233-236 | 7V/13V Post-Infante (008) N=108-113 | 7V/7V Post-Infante (008) N=111-127 | 13V Post-Infante (004) N=249-252 | 13V Post-Infante (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 | 5.009 |
| 18C | 2.30 | 2.43 | 2.81 | 1.37 | 1.37 |

MT245395**Reg. ISP N° B-2088/09**

| | | | | | |
|-----|------|------|------|------|------|
| 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 mayores y niños previamente inactivados.

En un estudio de rama abierta de Prevenar 13[®] Valente en Polonia (3002) en niños de 7 a 11 años de edad, 12 a 23 meses y \geq 24 meses a 5 años de edad (Previo al 6^{to} cumpleaños) quienes no fueron expuestos a alguna vacuna neumocócica conjugada, recibieron 3,2 o 1 dosis de Prevenar 13[®] Valente de acuerdo a los esquemas apropiados a su edad. Fueron medidas las concentraciones séricas de IgG un mes después de la dosis final en cada grupo de edad y los datos se muestran en la tabla 3.^{111,112,113}

Estos esquemas de puesta al día (catch-up) de inmunización según la edad apropiada resulta en niveles de respuestas a anticuerpo IgG polisacárido anticapsular de cada uno de los 13 serotipos que son al menos comparables a aquellos de las tres dosis de series primarias en lactantes.¹¹⁴

| Tabla 3: Concentraciones geométricas promedio al anticuerpo IgG Polisacárido anticapsular neumocócico ($\mu\text{g/mL}$) un mes después de la dosis final por grupo 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 los 5 años de edad (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 |
| 6 ^a | 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 |
| 19 ^a | 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 fueron administradas vacunas pediátricas de rutina al mismo tiempo que Prevenar 13® Valente. Las respuestas inmunes a los antígenos de las vacunas seleccionadas concomitantemente fueron comparadas en lactantes que recibieron vacuna conjugada neumocócica 7 valente y Prevenar 13® Valente. La proporción de respondedores a niveles de anticuerpos pre-especificados se muestra en la tabla 4.^{116,116,117,118,119,120} Las respuestas a todos los antígenos en quienes recibieron Prevenar® 13 Valente fueron similares a aquellos que recibieron la vacuna neumocócica 7 valente y quienes reunieron criterio formal para no-inferioridad. Las respuestas a Varicela medidas por un completo Kit celular de ELISA, diseñado para detectar inmunidad después de una infección natural fueron más bajas en ambos grupos, pero no hubo evidencia de interferencia con la respuesta inmune por administrar concomitantemente Prevenar 13® Valente.¹²¹

| Tabla 4: Sujetos logrando un nivel de anticuerpo Pre-especificado para antígenos de vacunas concomitantes | | |
|--|--|---|
| Nombre vacuna/Nombre del Antígeno (Nivel de anticuerpo pre-especificado) | Prevenar 13® Valente % de respondedores (n^a/N^b) | Vacuna Pneumocócica Conjugada 7 Valente % de Respondedores (n^a/N^b) |
| Dip (≥0.1 IU/mL) | 95.7 (223/233) | 96.1 (221/230) |
| Tet (≥0.1 IU/mL) | 98.4 (181/184) | 98.5 (193/196) |
| PT ≥ 16.5 EU/mL | 94.1 (225/239) | 95.0 (228/240) |
| FHA ≥ 40.5 EU/mL | 96.7 (231/239) | 95.0 (228/240) |
| PRN ≥26 EU/ml | 93.7 (224/239) | 95.8 (230/240) |
| Polio Tipo 1 (Titer ≥1:8) | 100.0 (183/183) | 100.0 (187/187) |
| Polio Tipo 2 (Titer ≥1:8) | 98.9 (181/183) | 99.5 (186/187) |
| Polio Tipo 3 (Titer ≥1:8) | 100.0 (182/182) | 99.5 (186/187) |
| HBV ≥ 10.0 mIU/mL | 100.0 (153/153) | 100.0 (173/173) |
| ActHIB (PRP) Respuestas después de las series de lactantes | | |
| Hib (PRP) (≥0.15 µg/mL) | 97.9 (232/237) | 97.8 (225/230) |
| Hib (PRP) (≥1.0 µg/mL) | 77.6 (184/237) | 78.3 (180/230) |
| Pentacel (DtaP-IPV-Hib) Respuestas después de las series de lactantes | | |
| Hib (PRP) (≥0.15 µg/mL) | 97.8 (266/272) | 99.6 (265/266) |
| Hib (PRP) (≥1.0 µg/mL) | 81.6 (222/272) | 84.6 (225/266) |

MT245395**Reg. ISP N° B-2088/09**

| | | |
|--|-----------------|-----------------|
| PT (≥ 12.0 EU/mL) | 98.6 (278/282) | 96.0 (266/277) |
| FHA (≥ 20.0 EU/mL) | 99.3 (281/283) | 95.7 (266/278) |
| PRN (≥ 0.15 $\mu\text{g/mL}$) | 96.8 (274/283) | 96.0 (266/277) |
| FIM ≥ 4.0 EU/mL | 93.6 (264/282) | 95.3 (262/275) |
| PedvaxHIB (PRP-OMP) Respuestas de 12-15 meses seguido de series de lactantes con ActHIB | | |
| Hib (PRP) (≥ 0.15 $\mu\text{g/mL}$) | 100.0 (230/230) | 100.0 (214/214) |
| Hib (PRP) (≥ 1.0 $\mu\text{g/mL}$) | 90.4 (208/230) | 92.1 (197/214) |
| ProQuad (MMR-Varicela) Respuesta de los 12-15 meses | | |
| Sarampión (≥ 1.10 I.V.) | 96.4 (213/221) | 97.1 (204/210) |
| Paperas (≥ 1.10 I.V.) | 76.5 (169/221) | 72.9 (153/210) |
| Rubéola (≥ 15 IU/mL) | 91.9 (192/209) | 90.7 (185/204) |
| Varicela (≥ 1.09 I.V.) | 26.7 (59/221) | 21.9 (46/210) |
| A Número de sujetos logrando niveles de anticuerpo pre-especificado. | | |
| B Número de sujetos en la población evaluable de inmunogenicidad. | | |

19. FARMACOCINETICA**20. DATOS DE SEGURIDAD PRE-CLÍNICA**

Un estudio de toxicidad en conejos, con una dosis intramuscular repetida (dosis de 5IM) de la vacuna neumocócica conjugada 13-valente dio como resultado la generación de respuestas de anticuerpos específicos para el serotipo y no se demostró ningún efecto adverso sistémico o local significativo.¹²² Además, no hubo efectos adversos de importancia en un estudio de tolerancia IM local en conejos con una dosis única.¹²³

En estudios de seguridad farmacológica de la vacuna neumocócica conjugada 13-valente en una única dosis subcutánea (SC) conducido en ratones o monos, no se observaron efectos sobre los sistemas nervioso central, respiratorio o cardiovascular.^{124,125,126} En estudios de toxicidad con dosis repetidas (7 dosis SC) en ratones y monos, no se observaron efectos adversos significativos.^{127,128,129} Además, en un estudio de toxicidad con dosis repetidas (5 dosis SC) en ratones juveniles, no se observaron efectos adversos significativos.¹³⁰

21. COMPATIBILIDADES, INCOMPATIBILIDADES

La vacuna no debe ser mezclada en la misma jeringa con otras vacunas/productos.

22. MANEJO

PREVENAR13® Valente es una suspensión que contiene un adyuvante. La vacuna debe agitarse bien para obtener una suspensión blanca y homogénea antes de expeler el aire de la jeringa y debe ser inspeccionada visualmente antes de ser administrada para ver la existencia de materia particulada y/o variación en su aspecto físico. No utilizar la vacuna si el contenido se muestra diferente.

La vacuna es para ser administrada inmediatamente después de haber sido abierto el envase.

Véase también la Sección 3.

23. ALMACENAMIENTO Y DURACIÓN

Véase el prospecto local

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

No congelar. Desechar si la vacuna ha sido congelada.

Almacenar en su envase original.

~~PREVENAR13® Valente ha demostrado ser estable a temperaturas de 40°C por 4 días. Estos datos no son recomendaciones para el envío o almacenamiento, sino que puede orientar las decisiones para su uso en caso de exenciones temporales de temperatura¹⁰⁰.~~

24. ELIMINACIÓN

-

25. OTRAS INFORMACIONES**REFERENCIAS**

¹ e-CTD Original EU MAA, 3.2.P.1 Description And Composition of The Drug Product, Section 1.0

² e-CTD Original EU MAA, 3.2.P.1 Description And Composition of The Drug Product, Section 2.0

³ e-CTD Original EU MAA, 3.2.P.1 Description And Composition of The Drug Product, Section 1.0

⁴ e-CTD Original EU MAA, 3.2.P.1 Description And Composition of The Drug Product, Section 3.0

⁵ e-CTD Original EU MAA, 2.7.4 Summary of Clinical Safety, Overview

⁶ e-CTD Original EU MAA, 2.7.4 Summary of Clinical Safety, Section 1.1.1.1

⁷ e-CTD Original EU MAA, 2.7.4 Summary of Clinical Safety, Section 1.1.1.3

⁸ American Academy of Pediatrics. Vaccine administration. In: Pickering LK, ed. *Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 26th edition. Elk Grove Village, IL: American

Academy of Pediatrics. 2003:17-20.

⁹ e-CTD Original EU MAA, 2.7.4 Summary of Clinical Safety, Section 1.1.1.1

¹⁰ e-CTD Original EU MAA, 2.7.3 Summary of Clinical Immunogenicity, Section 3.2.3.2

¹¹ Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Disease. January 2007. 10th edition. Appendix D-27. Emergency medical protocol for management of anaphylactic reactions in children and teens.

¹² American Academy of Pediatrics. Precautions and contraindications. In: Pickering LK, ed. *Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 26th edition. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics. 2003:45.

¹³ Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Disease. January 2007. 10th edition. Appendix D-12. Special situations.

¹⁴ Reinert P, Benkerrou M, de Montalembert M, et al. Immunogenicity and safety of a pneumococcal conjugate 7-valent vaccine in infants with sickle cell disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(12):1105-1109.

¹⁵ Vernacchio L, Neufeld EJ, MacDonald K, et al. Combined schedule of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal vaccine in children and young adults with sickle cell disease. *J Pediatr*. 1998;133(2):275-278.

¹⁶ Justification for a Safety Labeling Decision for Pneumococcal Conjugate 7-Valent Vaccine: Apnoea, 30-Jan-2008.

¹⁷ e-CTD Original EU MAA, 2.7.3 Summary of Clinical Immunogenicity, Section 3.2.4.1

¹⁸ Rodriguez ZM, Goveia MG, Stek JE, et al. Concomitant use of an oral live pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine with licensed parenteral pediatric vaccines in the United States. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(3):221-227.

¹⁹ e-CTD Original EU MAA, 5.3.5.1 Study 004: Randomized, Double-Blind Trial Comparing 13vPnC to 7vPnC in Healthy Pediatric Subjects in the United States (CSR-69238), Section 8.3

²⁰ e-CTD Original EU MAA, 5.3.5.1 Study 004: Randomized, Double-Blind Trial Comparing 13vPnC to 7vPnC in Healthy Pediatric Subjects in the United States (CSR-69238), Section 6.4.2

²¹ e-CTD Original EU MAA, 2.7.4 Summary of Clinical Safety, Section 2.3.6.3

²² Clark EA, Ledbetter JA. How B and T cells talk to each other. *Nature*. 1994;367:425-428.

²³ Ada G. Vaccines and vaccination. *New Eng J Med*. 2001;345:1042-1053.

²⁴ Stein KE. Thymus-independent and thymus-dependent responses to polysaccharide antigens. *J Infect Dis*. 1992;165(Suppl 1):S49-S52.

²⁵ Stein KE. Thymus-independent and thymus-dependent responses to polysaccharide antigens. *J Infect Dis*. 1992;165(Suppl 1):S49-S52.

²⁶ Lesinki GB, Westerink MAJ. Vaccines against polysaccharide antigens. *Current Drug Targets - Infectious Disorders*. 2001;1:325-334.

²⁷ Stein KE. Thymus-independent and thymus-dependent responses to polysaccharide antigens. *J Infect Dis*. 1992;165(Suppl 1):S49-S52.

²⁸ Cowan MJ, Ammann AJ, Wara DW, et al. Pneumococcal polysaccharide immunization in infants and children. *Pediatrics*. 1978;62:721-727.

²⁹ Douglas RM, Paton JC, Duncan SJ, Hansman DJ. Antibody response to pneumococcal vaccination in children younger than five years of age. *J Infect Dis*. 1983;148:131-137.

³⁰ Kayhty H, Karanko V, Peltola H, Makela PH. Serum antibodies after vaccination with *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide and responses to reimmunization: No evidence of immunologic tolerance or memory. *Pediatrics*. 1984;74:857-865.

³¹ Mond JJ, Lees A, Snapper CM. T cell-independent antigens type 2. *Annu Rev Immunol*. 1995;13:655-692.

³² Smith DH, Peter G, Ingram DL, Harding AL, Anderson P. Responses of children immunized

- with the capsular polysaccharide of *Hemophilus influenzae*, type b. *Pediatrics*. 1973;52:637-644.
- ³³ O'Brien KL, Steinhoff MC, Edwards K, Keyserling H, Thoms ML, Madore D. Immunologic priming of young children by pneumococcal glycoprotein conjugate, but not polysaccharide, vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15:425-430.
- ³⁴ Nurkka A, Ahman H, Korkeila M, Jantti V, Kayhty H, Eskola J. Serum and salivary anti-capsular antibodies in infants and children immunized with the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:25-33.
- ³⁵ Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. *N Engl J Med*. 1997;337(14):970-976.
- ³⁶ Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: Implications for conjugate vaccine formulation and use, Part I. *Clin Infect Dis*. 2000; 30:100-121
- ³⁷ Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. *N Engl J Med*. 1997;337(14):970-976.
- ³⁸ Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med*. 2003;348(18):1737-1746.
- ³⁹ Robinson KA, Baughman W, Rothrock G, et al. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in the United States, 1995-1998. *JAMA*. 2001;285(13):1729-1735.
- ⁴⁰ Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. *NEnglJMed*. 1997;337(14):970-976.
- ⁴¹ Chavez-Bueno S, McCracken GH Jr. Bacterial meningitis in children. *Pediatr Clin N Am*. 2005;52:795-810.
- ⁴² Chavez-Bueno S, McCracken GH Jr. Bacterial meningitis in children. *Pediatr Clin N Am*. 2005;52:795-810.
- ⁴³ Robinson KA, Baughman W, Rothrock G, et al. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in the United States, 1995-1998. *JAMA*. 2001;285(13):1729-1735.
- ⁴⁴ Levine OS, Farley M, Harrison LH, Lefkowitz L, McGeer A, Schwartz B. Risk factors for invasive pneumococcal disease in children: A population-based case-control study in North America. *Pediatrics*. 1999;103:1-5.
- ⁴⁵ Kaplan SL, Mason EO Jr, Barson WJ, et al. Three-year multicenter surveillance of systemic pneumococcal infections in children. *Pediatrics*. 1998;102:538-545.
- ⁴⁶ Kaplan SL, Mason EO Jr, Barson WJ, et al. Three-year multicenter surveillance of systemic pneumococcal infections in children. *Pediatrics*. 1998;102:538-545.
- ⁴⁷ Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:187-195.
- ⁴⁸ Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:187-195.
- ⁴⁹ Centers for Disease Control and Prevention. Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction — Eight States, 1998-2005. *MMWR*. 2008;57(6):144-148.
- ⁵⁰ Centers for Disease Control and Prevention. Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction — Eight States, 1998-2005. *MMWR*. 2008;57(6):144-

148.

⁵¹ Pelton SI, Huot H, Finkelstein JA, et al. Emergence of 19A as virulent and multidrug resistant pneumococcus in Massachusetts following universal immunization of infants with pneumococcal Conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(6):468-472.

⁵² Centers for Disease Control and Prevention. Emergence of antimicrobial-resistant serotype 19A *Streptococcus pneumoniae* — Massachusetts, 2001-2006. *MMWR.* 2007;56(41):1077-1080.

⁵³ Messina AF, Katz-Gaynor K, Barton T, et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on serotype distribution and antimicrobial resistance of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in Dallas, TX, children from 1999 through 2005. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(6):461-467.

⁵⁴ Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med.* 2006;354(14):1455-1463.

⁵⁵ Kaplan SL, Mason EO Jr, for the US Pediatric Multicenter Pneumococcal Surveillance Study Group. Invasive serotype 19A pneumococcal infections in 8 children's hospitals in the United States. Presented at the 45th Annual Meeting of the IDSA, October 4-7, 2007; abstract 127.

⁵⁶ Pelton SI, Huot H, Finkelstein JA, et al. Emergence of 19A as virulent and multidrug resistant pneumococcus in Massachusetts following universal immunization of infants with pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(6):468-472.

⁵⁷ Centers for Disease Control and Prevention. Emergence of antimicrobial-resistant serotype 19A *Streptococcus pneumoniae* — Massachusetts, 2001-2006. *MMWR.* 2007;56(41):1077-1080.

⁵⁸ Messina AF, Katz-Gaynor K, Barton T, et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on serotype distribution and antimicrobial resistance of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in Dallas, TX, children from 1999 through 2005. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(6):461-467.

⁵⁹ Centers for Disease Control and Prevention. Emergence of antimicrobial-resistant serotype 19A *Streptococcus pneumoniae* — Massachusetts, 2001-2006. *MMWR.* 2007;56(41):1077-1080.

⁶⁰ Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, et al. Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among Alaska native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. *JAMA.* 2007;297:1784-1792.

⁶¹ Centers for Disease Control and Prevention. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease - United States, 1998-2003. *MMWR.* 2005;54(36):893-897.

⁶² Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, et al. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA.* 2006;295(14):1668-1674.

⁶³ Paisley JW, Lauer BA, McIntosh K, Glode MP, Schachter J, Rumack C. Pathogens associated with acute lower respiratory tract infection in young children. *Pediatr Infect Dis J.* 1984;3:14-19.

⁶⁴ Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet.* 2007;369:1179-1186.

- ⁶⁵ Zhou F, Kyaw MH, Shefer A, Winston CA, Nuorti JP. Health care utilization for pneumonia in young children after routine pneumococcal conjugate vaccine use in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161(12):1162-1168.
- ⁶⁶ Byington CL, Korgenski K, Daly J, Ampofo K, Pavia A, Mason EO Jr. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal parapneumonic empyema. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(3):250-254.
- ⁶⁷ Byington CL, Samore MH, Stoddard GJ, et al. Temporal trends of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae* among children in the intermountain west: Emergence of nonvaccine serogroups. *Clin Infect Dis.* 2005;41:21-29.
- ⁶⁸ Kaplan SL, Mason EO Jr, for the US Pediatric Multicenter Pneumococcal Surveillance Study Group. Invasive serotype 19A pneumococcal infections in 8 children's hospitals in the United States. Presented at the 45th Annual Meeting of the IDSA, October 4-7, 2007; abstract 127.
- ⁶⁹ Bender JM, Ampofo K, Korgenski K, et al. Pneumococcal necrotizing pneumonia in Utah: Does serotype matter? *Clin Infect Dis.* 2008;46:1346-1352.
- ⁷⁰ Shappert SM. Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 1996. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat.* 1999;13(134):1-37.
- ⁷¹ Hall MJ, Lawrence L. Ambulatory surgery in the United States, 1996. *Adv Data Vital Health Stat.* 1998;300:1-16.
- ⁷² Teele DW, Klein JO, Rosner B, and the Greater Boston Otitis Media Study Group. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: A prospective, cohort study. *J Infect Dis.* 1989;160:83-94.
- ⁷³ Shappert SM. Office visits for otitis media: United States, 1975-90. *Adv Data Vital Health Stat.* 1992;214:1-20.
- ⁷⁴ Bluestone CD, Stephenson JS, Martin LM. Ten-year review of otitis media pathogens. *Pediatr Infect Dis J.* 1992;11:S7-S11.
- ⁷⁵ Giebink GS. The microbiology of otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 1989;8:S18-S20.
- ⁷⁶ Rodriguez WJ, Schwartz RH. *Streptococcus pneumoniae* causes otitis media with higher fever and more redness of tympanic membranes than *Haemophilus influenzae* or *Moraxella catarrhalis*. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18:942-944.
- ⁷⁷ Barnett ED, Klein JO. The problem of resistant bacteria for the management of acute otitis media. *Ped Clin North Am.* 1995;42:509-517.
- ⁷⁸ Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:187-195.
- ⁷⁹ Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med.* 2001;344:403-409.
- ⁸⁰ Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of Heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:187-195.
- ⁸¹ Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med.* 2001;344:403-409.
- ⁸² Fireman B, Black SB, Shinefield HR, Lee J, Lewis E, Ray P. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:10-16.
- ⁸³ Grijalva CG, Poehling KA, Nuorti JP, et al. National impact of universal childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine on outpatient medical care visits in the United States. *Pediatrics.* 2006;118:865-873.

- ⁸⁴ Poehling KA, Szilagyi PG, Grijalva CG, et al. Reduction of frequent otitis media and pressure-equalizing tube insertions in children after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*. 2007;119(4):707-715.
- ⁸⁵ Zhou F, Shefer A, Kong Y, Nuorti JP. Trends in acute otitis media-related health care utilization by privately insured young children in the United States, 1997-2004. *Pediatrics*. 2008;121(2):253-261.
- ⁸⁶ Pichichero ME, Casey JR. Emergence of a multiresistant serotype 19A pneumococcal strain not included in the 7-valent conjugate vaccine as an otopathogen in children. *JAMA*. 2007;298(15):1772-1778.
- ⁸⁷ Ongkasuwan J, Valdez TA, Hulten KG, Mason EO Jr, Kaplan SL. Pneumococcal mastoiditis in children and the emergence of multidrug-resistant serotype 19A isolates. *Pediatrics*. 2008;122(1):34-39.
- ⁸⁸ McEllistrem MC, Adams JM, Patel K, et al. Acute otitis media due to penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1738-1744.
- ⁸⁹ World Health Organization. Recommendations for the production and control of pneumococcal conjugate vaccines. WHO Technical Report Series. 2005;927 (Annex 2):64-98.
- ⁹⁰ e-CTD Original EU MAA, 2.7.3 Summary of Clinical Immunogenicity, Section 3.2.3.1
- ⁹¹ e-CTD Original EU MAA, 2.7.3 Summary of Clinical Immunogenicity, Section 3.2.3.1; Table 3-23
- ⁹² e-CTD Original EU MAA, 2.7.3 Summary of Clinical Immunogenicity, Section 3.2.1
- ⁹³ e-CTD Original EU MAA, 2.7.3 Summary of Clinical Immunogenicity, Section 3.2.3.1
- ⁹⁴ e-CTD Original EU MAA, 2.7.3 Summary of Clinical Immunogenicity, Section 3.2.3.1; Table 3-23
- ⁹⁵ e-CTD Original EU MAA, 2.7.3 Summary of Clinical Immunogenicity, Section 3.2.3.1
- ⁹⁶ e-CTD Original EU MAA, 2.7.3 Summary of Clinical Immunogenicity, Section 3.2.3.2
- ⁹⁷ e-CTD Original EU MAA, 2.6.6 Toxicology Written Summary, Section 3.2
- ⁹⁸ e-CTD Original EU MAA, 2.6.6 Toxicology Written Summary, Section 7.1
- ⁹⁹ e-CTD Original EU MAA, 2.6.2 Pharmacology Written Summary, Section 4.1.1
- ¹⁰⁰ e-CTD Original EU MAA, 2.6.2 Pharmacology Written Summary, Section 4.2.1
- ¹⁰¹ e-CTD Original EU MAA, 2.6.2 Pharmacology Written Summary, Section 4.3.1
- ¹⁰² e-CTD Original EU MAA, 2.6.6 Toxicology Written Summary, Section 3.1.1
- ¹⁰³ e-CTD Original EU MAA, 2.6.6 Toxicology Written Summary, Section 3.1.2
- ¹⁰⁴ e-CTD Original EU MAA, 2.6.6 Toxicology Written Summary, Section 3.3
- ¹⁰⁵ e-CTD Original EU MAA, 2.6.6 Toxicology Written Summary, Section 6.1
- ¹⁰⁶ e-CTD Original EU MAA, 3.2.P.8.3 Stability Data, Section 7.0, Table 7-19
- ¹⁰⁷ CSR-76155, Version 1.0, Interim Report: A phase 3, open-label trial evaluating the safety, tolerability, and immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy children aged 15 months to 17 years in the United States, 11-Dec-2009.
- ¹⁰⁸ e-CTD Original EU MAA, 2.7.3, Summary of Clinical Immunogenicity, Section 3.2.1
- ¹⁰⁹ e-CTD Original EU MAA, 3.2.P.8.3, Stability Data, Section 7.0, Table 7-19