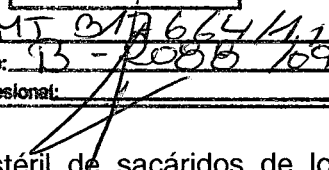


**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PREVENAR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCOCICA 13 VALENTE**

**Prevenar®**  
**Vacuna Conjugada Pneumocócica Conjugada 13 -Valente**  
**(Proteína Difteria CRM<sub>197</sub>)**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS REGISTRADOS Y AUTORIZACIONES SANITARIAS OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS
09 MAY 2012
N° Ref.: <u>MT 317664/11</u>
N° Registro: <u>B-2088/09</u>
Firma 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 CRM<sub>197</sub> no tóxica. Los polisacáridos son químicamente activados y luego unidos covalentemente a la proteína portadora CRM<sub>197</sub> 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.<sup>1,2</sup>

**1.2 Nombres comerciales representativos**

Prevenar®

Vacuna Pneumocócica Conjugada 13 Valente

(Proteína Difteria CRM<sub>197</sub>)

**1.3 Clase farmacológica, clase terapéutica**

Vacunas

**1.4 Presentación y posibles vías de administración**

Suspensión lista para usarse como inyección intramuscular.<sup>3</sup>

Versión 7.0  
13-Octubre-2010

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PREVENAR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCOCICA 13 VALENTE**

Suministrada como jeringa pre-llenada<sup>4,5</sup>

**1.5 Composición y características farmacéuticas**

Véase 1.1.

**1.6 Naturaleza y contenido del envase**

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 pneumocócicas 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.<sup>6</sup>

Prevención de Enfermedad pneumocócica invasiva y Neumonía en adultos  $\geq$  50 años causada por *S. pneumoniae* serotipos 1; 3; 4; 5; 6A; 6B; 7F; 9V; 14; 18C; 19A; 19F y 23F.<sup>7,8,9,10</sup>

**3. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

Para uso intramuscular solamente<sup>11</sup>

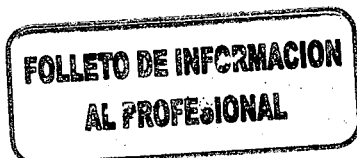
La dosis es de 0,5 mL para inyectar intramuscularmente, teniendo la precaución de evitar la inyección en o cerca de los troncos nerviosos y vasos sanguíneos. *Los sitios de inyección de preferencia son la cara anterolateral del muslo en los lactantes o el músculo deltoides en la parte superior del brazo en los niños mayores y adultos.* La vacuna no se debe inyectar en el área glútea. **No administrar PREVENAR® 13 Valente intravascularmente**<sup>12,13</sup>

**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 particuladas o decoloración.

Véase también la Sección 22.

Versión 7.0  
13-October-2010



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PREVENAR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCOCICA 13 VALENTE**

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 CRM<sub>197</sub>.

### 3.1 Niños y lactantes desde las 6 semanas de edad hasta los 5 años

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 recomendada 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. Se acostumbra iniciar la vacunación con la primera dosis a los 2 meses de edad. El intervalo de dosificación recomendado es de 4 a 8 semanas. La cuarta dosis (booster o refuerzo) debe administrarse aproximadamente entre los 12 y 15 meses de edad, y al menos 2 meses después de la tercera dosis.<sup>14</sup>

<b>Programa de Vacunación de PREVENAR 13® Valente para lactantes y Niños</b>				
Dosis	Dosis 1 <sup>*†</sup>	Dosis 2 <sup>*†</sup>	Dosis 3 <sup>*†</sup>	Dosis 4 <sup>‡</sup>
Edad al momento de la dosis	2 meses	4 meses	6 meses	12-15 meses

\*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.

### Esguema 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 rutinario de inmunización de lactantes, una tercera dosis agendada puede ser considerada. La primera dosis puede ser dada desde los 2 meses de edad, con una segunda dosis dos meses más tarde, y una tercera dosis (refuerzo o dosis anamnésica) es recomendada entre los 11-15 meses de edad (Ver sección Farmacodinamia, Eficacia Clínica).<sup>15</sup>

**En niños mayores a la edad indicada en el programa de rutina para lactantes, se debe aplicar el siguiente programa de PREVENAR 13® Valente:**<sup>16</sup>



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PREVENAR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCOCICA 13 VALENTE**

<b>Programa para PREVENAR 13® Valente en niños no vacunados previamente <math>\geq</math> 7 meses de edad</b>	
<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><math>\geq</math> 24 meses hasta 5 años de edad (antes del 6° cumpleaños)</i>	<i>1</i>

\*2 dosis con por lo menos 4 semanas de separación; 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.

**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 contenidos en la vacuna neumocócica conjugada 7-valente y está elaborada basándose en la misma tecnología de conjugación y usando la misma proteína transportadora CRM<sub>197</sub>. 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 momento del programa. En las pruebas clínicas, tanto los perfiles de seguridad como de inmunogenicidad son comparables.

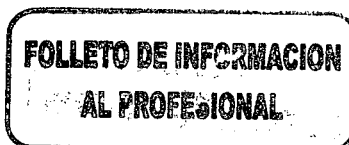
Niños de 15 meses a 5 años de edad que se consideran completamente inmunizados con la vacuna neumocócica 7-valente conjugada pueden recibir una dosis de PREVENAR® 13 Valente para obtener respuestas inmunes a los seis serotipos adicionales. Para esta puesta al día (suplementos), la dosis de PREVENAR® 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 <sup>17</sup>.

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

### 3.2 Adultos de 50 años o mayores

Prevenar 13® Valente se administrará como dosis única a adultos de 50 años o mayores incluyendo a aquellos previamente vacunados con una vacuna neumocócica polisacárida. <sup>18, 19, 20, 21, 22</sup>

La necesidad por la re-vacunación con una siguiente dosis de Prevenar 13® Valente no se ha establecido. <sup>23</sup>



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PREVENAR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCOCICA 13 VALENTE**

**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).<sup>24</sup> (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 fiebres bajas, 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.<sup>25</sup>
- 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.<sup>15</sup>
- 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 de Prevenar 13® no están disponibles para individuos en grupos inmunocomprometidos (por ejemplo, individuos con disfunción esplénica congénita o adquirida, infección por HIV, enfermedades malignas, trasplantes de células madre hematopoyéticas, síndrome nefrótico) y la vacunación debe ser considerada de forma individual.

**6.1 Lactantes y niños desde las 6 semanas hasta los 5 años de edad.**

- 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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PREVENAR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCOCICA 13 VALENTE**

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 <sup>26</sup>

- 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<sup>®</sup> 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. <sup>27</sup>
- 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.** <sup>28</sup>

**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.

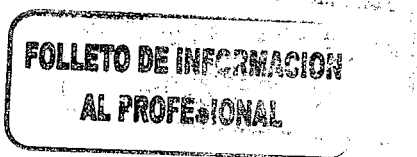
**9. USO PEDIÁTRICO**

La seguridad y efectividad de PREVENAR 13<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> Valente en poblaciones geriátricas (Véase la Sección 18). <sup>29, 30, 31, 32</sup>

De los 5.667 adultos en los 6 estudios del programa de desarrollo clínico que recibieron



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PREVENAR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCOCICA 13 VALENTE**

Prevenar 13® Valente, 1.785 (31,5%) tenían entre 65 a 74 años de edad, y 1.266 (22,3%) tenían 75 o más años de edad.<sup>33</sup> No se observaron diferencias clínicas significativas en cuanto a seguridad e inmunogenicidad entre los individuos entre 65 a los 74 años de edad y los individuos mayores de 75 años de edad.<sup>34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50</sup>

## 11. INTERACCIONES

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

### *Lactantes y niños entre 6 semanas a 5 años de edad*

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.<sup>51</sup>

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.<sup>52</sup>

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.<sup>53, 54</sup>

### **Adultos de 50 años o mayores**

**Prevenar 13® Valente puede ser administrado concomitantemente con la vacuna trivalente inactivada contra la influenza (TIV, del inglés Trivalent Inactivated Influeza Vaccine) (véase sección 18).<sup>55, 56, 57, 58,59</sup> No hay datos de administración concomitante de Prevenar 13 con otras vacunas.**

## 12. INTERFERENCIA CON ANÁLISIS DE LABORATORIO Y OTRAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

## 13. EFECTOS SOBRE ACTIVIDADES QUE REQUIEREN CONCENTRACIÓN Y FUNCIONAMIENTO



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PREVENAR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCOCICA 13 VALENTE**

-

**14. ABUSO Y DEPENDENCIA**

-

**15. REACCIONES ADVERSAS<sup>60, 61, 62</sup>**

Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad

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 (7 meses a 5 años de edad) recibieron al menos una dosis de PREVENAR® 13 Valente, también se evaluó la seguridad.

Adultos de 50 años y mayores

La seguridad fue evaluada en 6 estudios clínicos incluyendo a 6.198 adultos de 50 a 95 años de edad.<sup>63,64,65</sup> Prevenar 13® Valente fue administrada a 5.667 adultos; 2.616 adultos de 50 a 64 años y 3.051 adultos de 65 años y mayores.<sup>66</sup> De los receptores de Prevenar 13® Valente, 1.916 fueron previamente vacunados con PPSV23 al menos 3 años, y 3.751 no fueron vacunados con PPSV23.<sup>67</sup> Las frecuencias mostradas a continuación son para adultos entre 50 y 64 años de edad, y para mayores de 65 años. Los sujetos mayores de 65 años de edad reportaron menos eventos que los adultos más jóvenes, independientemente de su estado previo de inmunización.<sup>68,69,70</sup>

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.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PREVENIR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCOCICA 13 VALENTE**

**Órgano o Sistema****Reacción adversa****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)
Raro	Episodio hipotónico-hiporrespondedor <sup>71</sup>

**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 para lactantes); Dolor/sensibilidad al tacto del sitio de la inyección que

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PREVENAR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCOCICA 13 VALENTE**

Poco común	interfiere con el movimiento Eritema o induración/hinchazón mayor que 7.0 cm en el sitio de la inyección
------------	---

**Adultos de 50 años y mayores**<sup>72, 73,74</sup>

*Órgano o Sistema*

*Reacción adversa*

*Trastornos del metabolismo y la nutrición*

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

*Trastornos del sistema nervioso*

Muy común	Dolor de cabeza
-----------	-----------------

*Trastornos gastrointestinales*

Muy común	Diarrea
Común	Vómitos
Poco común	Nauseas

*Trastornos del sistema inmunológico*

Poco común	Reacción de hipersensibilidad incluyendo edema facial, Disnea, espasmos bronquiales
------------	---

*Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos*

Muy común	Sarpullido
-----------	------------

*Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético*

Muy común	Dolor articular generalizado nuevo/agravado; Dolor muscular Generalizado nuevo/agravado.
-----------	---

*Trastornos generales y condiciones del sitio de administración*

Muy común	Escalofrío; Fatiga; cualquier eritema, induración/hinchazón o
-----------	---

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PREVENAR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCOCICA 13 VALENTE**

	dolor/sensibilidad al tacto en el sitio de la inyección; limitación para mover el brazo
Común	Fiebre
Poco común	Linfadenopatía localizada en la región del sitio de la inyección

En general, no se observaron diferencias significativas en las frecuencias de las reacciones adversas si Prevenar 13 @ Valente fue administrada en adultos prevacunados con PPSV23 o adultos no vacunados con PPSV23. Las categorías de frecuencias para todas las reacciones adversas de adultos de 50 a 64 años y en adultos  $\geq 65$  años de edad fueron similares.<sup>75, 76, 77</sup>

Reacciones adversas solicitadas en estudios en adultos con Prevenar 13 @ Valente y con TIV.<sup>78</sup>

La seguridad de la administración concomitante de Prevenar 13 @ Valente con TIV fue evaluada en 2 estudios en adultos no vacunados con PPSV23.<sup>79</sup>

Las frecuencias de reacciones locales en adultos de 50-59 años y en adultos  $\geq 65$  años fueron similares después de que se administrara Prevenar 13 @ Valente con TIV comparada con TIV sola (dolor de cabeza, escalofríos, sarpullido, disminución del apetito, dolor muscular y articular) o con Prevenar 13 @ Valente sola (dolor de cabeza, fatiga, escalofríos, disminución del apetito y dolor articular).<sup>80, 81</sup>

Se observó una mayor frecuencia en algunas reacciones sistémicas solicitadas cuando Prevenar 13 @ Valente fue administrada concomitantemente con TIV comparada con TIV sola (dolor de cabeza, fatiga, escalofrío, sarpullido, disminución del apetito, dolor muscular y articular) o con Prevenar 13 @ Valente sola (dolor de cabeza, fatiga, escalofríos, sarpullido, disminución del apetito y dolor articular).

**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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PREVENAR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCOCICA 13 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-hiporrespondedor

**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**

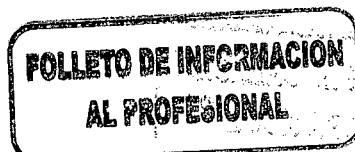
Muy escasamente              Angioedema; eritema multiforme

**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®



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
PREVENAR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCOCICA 13 VALENTE**

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.<sup>82</sup>

**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 CRM<sub>197</sub>. 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 isotipos (con un componente IgG) y linfocitos-B de memoria que rápidamente se movilizan y secretan anticuerpos frente a la re-exposición al mismo antígeno.<sup>83, 84,85</sup>

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.<sup>86,87</sup> 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.<sup>88, 89, 90, 91, 92,93</sup> 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 CRM<sub>197</sub> 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.<sup>94,95</sup>

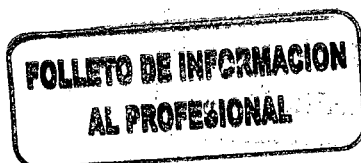
**18. FARMACODINÁMICA, EFICACIA CLÍNICA**

**Carga de enfermedad en lactantes y niños**

*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

Versión 7.0

13-Octubre-2010



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PREVENIR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCÓCICA 13 VALENTE**

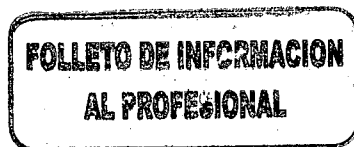
bacteremia y la meningitis, así como la neumonía y las infecciones de las vías respiratorias superiores, incluyendo la otitis media y la sinusitis. En niños mayores de 1 mes, *S. pneumoniae* es la causa más común de enfermedad invasiva.<sup>96</sup> Se han identificado más de 90 serotipos diferentes 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.<sup>97</sup>

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,<sup>98,99</sup> con una tasa global de mortalidad debido a la enfermedad de 1.4%.<sup>100</sup> La incidencia de la meningitis neumocócica en este grupo etéreo fue estimada en aproximadamente 7-10 casos/100,000 /año, con una tasa de mortalidad asociada que alcanzó hasta 8 - 25%.<sup>101,102</sup> De los sobrevivientes, una proporción importante tuvo serias secuelas, incluyendo retraso en el desarrollo, trastornos convulsivos y sordera.<sup>103</sup> 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.<sup>104</sup> Los niños en el grupo de cuidado infantil han aumentado el riesgo de enfermedad neumocócica invasiva,<sup>105,106</sup> al igual que los individuos inmuno-comprometidos con neutropenia, asplenia, anemia depreanocítica, trastornos de la inmunidad complementaria y humoral, infecciones provocadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o enfermedades crónicas subyacentes.<sup>107</sup>

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 d *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).<sup>108</sup> 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.<sup>109</sup> Desde la introducción de la vacuna hasta 2005, se ha observado entre los niños menores de 5 años, una reducción de 98%

Versión 7.0

13-October-2010



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
PREVENAR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCOCICA 13 VALENTE**

en las IPD causadas por los serotipos de la vacuna<sup>110</sup>, 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 al 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.<sup>111,112,113,114</sup> 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.<sup>115,116,117,118,119</sup> 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.<sup>120,121</sup>

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)<sup>122</sup> y entre lactantes muy jóvenes para ser elegibles para inmunización<sup>123</sup>. 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*,<sup>124</sup> haciendo de ella la causa bacteriana más común de la neumonía en este grupo etáreo. Sin embargo, las observaciones desde la introducción de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente sugieren

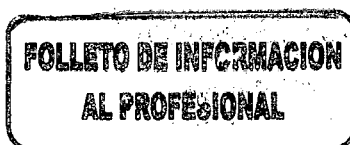
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
PREVENAR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCÓCICA 13 VALENTE**

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 neumonías neumocócica en niños menores de 2 años.<sup>125,126</sup> 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)<sup>127, 128,129</sup> asociándose particularmente el serotipo 3 con la neumonía necrotizante.<sup>130</sup>

*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.<sup>131,132</sup> La incidencia máxima de OMA es entre los 6 a 18 meses de edad.<sup>133</sup> 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.<sup>134</sup> 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.<sup>135,136</sup> 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.<sup>137,138</sup>

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. Es 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

Versión 7.0  
13-October-2010



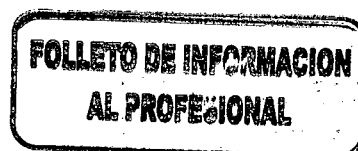


**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
PREVENIR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCÓCICA 13 VALENTE**

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.<sup>139, 140</sup>

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 in con intento de tratamiento. 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 intento de tratamiento. 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 intento de tratamiento. 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 intento de tratamiento (95%CI: 3-15% según protocolo y 95% CI: 4-14% en intento 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 intento de tratamiento.<sup>141,142</sup> 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.<sup>143</sup>

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.<sup>144, 145,146</sup> 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



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PREVENIR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCÓCICA 13 VALENTE**

neumocócicos causantes. Sin embargo, resultados de varios estudios recientes sugieren que algunos serotipos que no están incluidos en la vacunas 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.<sup>147,148</sup> 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.<sup>149</sup>

*Carga de enfermedad en Adultos*

El *Streptococcus pneumoniae* es una amenaza significativa para la salud mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que cada año 1,6 millones de personas muere por enfermedades neumocócicas de los cuales 600.000 a 800.000 son adultos.<sup>150,151</sup> La enfermedad neumocócica puede ser clasificada por el grado de invasión bacteriana, la cual es predictiva de complicaciones y mortalidad. La enfermedad neumocócica invasiva (IPD) es definida por el aislamiento del neumococo desde un sitio normalmente estéril como sangre, líquido cerebroespinal, líquido pleural o líquido peritoneal. En adultos, la mayoría de las presentaciones clínicas de IPDs son meningitis, bacteriemia o neumonía bacteriémica. La neumonía sin bacteriemia es la manifestación más común de enfermedad neumocócica no-invasiva.<sup>152</sup>

Adultos mayores de 50 años, especialmente aquellos mayores de 65 años, están en mayor riesgo de desarrollar infecciones neumocócicas y es más probable que desarrollen enfermedad neumocócica invasiva con aumento de mortalidad, morbilidad y complicaciones asociadas.<sup>153</sup> Factores de riesgo adicionales para enfermedades pneumococicas serias incluyen condiciones de vida y condiciones médicas subyacentes.<sup>154</sup> Las condiciones de vida pueden aumentar el riesgo individual de enfermedad neumocócica, particularmente la residencia en un hogar de ancianos u otro lugar de cuidado a largo plazo.<sup>155</sup> Condiciones médicas de riesgo significativas incluyen: inmunodeficiencia congénita o adquirida; anemia de células falciformes; asplenia; infección por virus de inmunodeficiencia humana/ síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH/SIDA); enfermedades crónicas cardíacas, pulmonares (incluyendo asma), renales o hepáticas; cáncer; pérdida de líquido cerebroespinal; diabetes; alcoholismo crónico o tabaquismo; trasplante de órganos o de células hematopoyéticas e implantes cocleares.<sup>156,157,158</sup> Entre los pacientes hospitalizados en los estados Unidos, la tasa de letalidad de todos los casos de IPD permanece alta (12-16%) y es mucho más alta en muchos subgrupos incluyendo aquellos con edad avanzada, con comorbilidades, complicaciones de IPD e ingreso a las unidades de cuidados intensivos.<sup>159,160,161</sup> A pesar de los avances en las ciencias médicas en las últimas décadas, ha habido un pequeño cambio en las tasas de mortalidad desde la introducción de la penicilina,<sup>159,160,161,162,160</sup>

La incidencia reportada de IPD alrededor del mundo osciló desde 45 a 90 por 100.000.<sup>163</sup> Previo

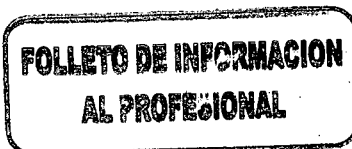
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
PREVENAR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCOCICA 13 VALENTE**

a la introducción de Prevenar en el Programa Nacional de inmunización (PNI), la incidencia de IPD para adultos canadienses de 65 años o mayores osciló desde 16 a 31 por 100.000, mientras que para residentes en los Estados Unidos de la misma edad, la incidencia de IPD osciló desde 60<sup>164</sup> a 65<sup>165</sup> por 100.000 (con tasas de 190/100.000 documentadas entre miembros de la nación de Navajo).<sup>166</sup> La incidencia de IPD para europeos de edad avanzada en el mismo grupo de edad osciló desde 41 en Suecia<sup>167</sup> a 66 por 100.000 en Dinamarca,<sup>168</sup> con tasa particularmente alta documentada en los grupos de ancianos de más de 65 años, por ejemplo, en los Países Bajos<sup>169</sup> o en el Reino Unido<sup>170</sup>. En los Estados Unidos, se ha observado una disminución en las enfermedades en adultos después del inicio de la vacunación en la infancia,<sup>164</sup> probablemente debido a la reducción de la colonización neumocócica en lactantes y la propagación a adultos susceptibles (inmunidad de rebaño). Sin embargo, la incidencia de IPD en adultos, especialmente en los ancianos, ha permanecido apreciablemente alta oscilando desde 23 por 100.000 a 29,4 por 100.000.<sup>171,172</sup> Aunque las estimaciones de la incidencia entre adultos más jóvenes de 65 son menores que aquellos entre los que son mayores de 65, las IPD representan una carga mayor en la salud pública entre los adultos jóvenes también.

La neumonía es una de las enfermedades infecciosas más común. En los Estados Unidos, durante el año 2006, se reportaron en adultos sobre 4 millones de casos debido a todas las causas.<sup>174,175</sup> Las tasas de hospitalizados por CAP en Europa oscilaron desde 200-260 por 100.000, con un 75% de los casos por CAP manejados en la comunidad.<sup>176,177</sup> Tasas más altas de CAP se han observado en el mundo en desarrollo, dentro de grupos genéticos específicos, en poblaciones con estatus socioeconómico más bajo y en grupos con menor acceso a la salud.<sup>178, 179, 180</sup> La mortalidad por todas las causas de CAP osciló desde 5-15% y CAP constituyó una proporción significativa de las admisiones en las unidades de cuidados intensivos (UCI).<sup>181,182,183</sup> Pacientes con neumonía causada por *S. pneumoniae* tendieron a tener enfermedades más severas incluyendo mayor probabilidad de bacteremia, hospitalizaciones prolongadas, mayor necesidad por cuidados intensivos y mayor mortalidad. Sin embargo, la incidencia de neumonía no-bacteriémica causada por *S. pneumoniae* es más difícil de comprobar, porque el patógeno causante a menudo no es identificado en la mayoría de los casos a pesar de grandes esfuerzos.<sup>184,185</sup> Más aún, *S.pneumoniae* sigue siendo la causa principal de CAP<sup>186</sup> representada por 25-35% de todos los casos que requieren hospitalización<sup>187</sup> y resultan en general una tasa de letalidad de un 12%.<sup>188</sup>

Mientras que los factores del huésped como la edad y las comorbilidades contribuyen a la probabilidad de sufrir una IPD con pobres resultados, ha habido un creciente reconocimiento que la virulencia y la resistencia a antibióticos del patógeno juega un importante rol.<sup>189,190</sup>

Aunque se han identificado más de 90 serotipos diferentes de *S. pneumoniae*, enfermedades humanas son causadas por un grupo relativamente pequeño de serotipos que poseen factores de virulencia pobremente definidos que le permiten causar enfermedad. De acuerdo a los resultados de un metaanálisis de enfermedades serotipo-específicas para pacientes con neumonía, serotipos 3, 6A, 9N y 19F fueron significativo y estadísticamente asociados a un aumento en la mortalidad cuando se compara al serotipo 14, usado como referencia. Para



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PREVENAR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCOCICA 13 VALENTE**

serotipos 19A y 23F, hubo una tendencia hacia un aumento en la mortalidad el cual no alcanzó la significancia estadística.<sup>189</sup>

A pesar de algunas variaciones regionales en la tasa de mortalidad, estas observaciones parecieron ser una característica relativamente estable del serotipo y parecieron ser independientes de la resistencia antibiótica.

La resistencia antibiótica aumenta la dificultad del tratamiento inicial de algunos serotipos de *S.pneumoniae* con un antibiótico efectivo. A pesar de la variabilidad geográfica de la distribución de los serotipos y de la prevalencia de resistencia antibiótica, serotipos 6A, 6B, 9V, 14, 15A, 19F, 19A y 23F fueron los más propensos a demostrar resistencia a penicilina y eritromicina.<sup>191</sup>

Prevenar 13 @ Valente proporciona respuesta inmune contra las cepas prevalentes de *S. pneumoniae* incluyendo aquellos que son más propensos a causar enfermedad, que tienden a ser resistentes a antibióticos y dan lugar a malos resultados.

<i>Tabla N°1: Mortalidad y Resistencia de Serotipos seleccionados en Adultos</i>										
Serotipo	3	6A	6B	9N	9V	14	15A	19A	19F	23F
Mortalidad <sup>192</sup>	+	+	+	+				+/-	+	+/-
Resistencia <sup>193</sup>		+	+		+	+	+	+	+	+

**Pruebas Clínicas de Inmunogenicidad del PREVENAR 13@ Valente en lactantes y niños.**

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 CRM<sub>197</sub> 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.<sup>194</sup>

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PREVENAR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCOCICA 13 VALENTE**

*Respuestas inmunológicas después de la serie primaria infantil de tres dosis*

Se han conducido pruebas clínicas en varios países europeos, Canada y Estados Unidos, usando una gama de programas primarios de vacunación. El porcentaje de lactantes que logró concentraciones de anticuerpos IgG polisacáridos anti-capsulares neumocócicos  $\geq 0.35 \mu\text{g/ml}$  un mes después de la serie primaria de tres dosis en los estudios representativos, se presenta en la Tabla 1 a continuación<sup>195,196,197,198,199</sup>

**Tabla 2: Porcentaje de sujetos con polisacárido IgG anti-capsular neumocócico**  
**Concentraciones de Anticuerpos  $> 0,35 \mu\text{g/ml}$ , 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 - 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	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 IgG al anti-polisacárido para cada uno de los 13 serotipos se correlaciona con la actividad opsonofagocítica antibacteriana

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PREVENAR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCÓCICA 13 VALENTE**

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 inmunológica<sup>99</sup>. Las respuestas inmunes producidas por PREVENAR® 13 Valente a los 6 serotipos adicionales fueron cuantitativamente mayores, tanto para los polisacáridos vinculantes y anticuerpos opsonofagocítico, que la respuestas producidas por PREVENAR® 13 Valente.<sup>200</sup>

*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.<sup>201,202</sup> 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.<sup>203</sup>

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.<sup>204</sup>

*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 randomizadamente 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.<sup>205,206,207,208,209</sup> 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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PREVENAR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCOCICA 13 VALENTE**

valente/Prevenar 13® Valente fueron más bajos 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 pneumocócica 7 valente para establecer los esquemas de inmunización en lactantes mayores y niños.<sup>210,211</sup>

**Tabla 3: Concentraciones geométricas promedio al anticuerpo IgG Polisacárido anticapsular Pneumocócico (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	5,09
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 mayores y niños previamente inactivados.*

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PREVENAR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCOCICA 13 VALENTE**

En un estudio de rama abierta de Prevenar 13<sup>®</sup> 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<sup>to</sup> cumpleaños) quienes no fueron expuestos a alguna vacuna pneumocócica conjugada, recibieron 3,2 o 1 dosis de Prevenar 13<sup>®</sup> 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.<sup>212,213,214</sup>

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 comparable a aquellos de las tres dosis de series primarias en lactantes.<sup>215</sup>

**Tabla 4: Concentraciones geométricas promedio al anticuerpo IgG Polisacárido anticapsular Pneumocócico ( $\mu\text{g/mL}$ ) 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 <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup>	4,77	4,94	6,03
19F	2,88	3,07	2,53
23F	2,16	1,98	1,55



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PREVENAR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCOCICA 13 VALENTE**

*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 pneumocócica 7 valente y Prevenar 13® Valente. La proporción de respondedores a niveles de anticuerpos pre-especificados se muestra en la tabla 4.<sup>216,217,218,219,220,221</sup> Las respuestas a todos los antígenos en quienes recibieron Prevenar® 13 Valente fueron similares a aquellos que recibieron la vacuna pneumocócica 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,<sup>222</sup>

<b>Tabla 5: Sujetos logrando un nivel de anticuerpo Pre-especificado para antígenos de vacunas concomitantes</b>		
<b>Nombre vacuna/Nombre del Antígeno (Nivel de anticuerpo pre-especificado)</b>	<b>Prevenar 13® Valente % de respondedores (n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup>)</b>	<b>Vacuna Pneumocócica Conjugada 7 Valente % de Respondedores (n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup>)</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)
<b>ActHIB (PRP) Respuestas después de las series de lactantes</b>		
Hib (PRP) (≥0,15 µg/mL)	97,9 (232/237)	97,8 (225/230)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PREVENAR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCOCICA 13 VALENTE**

Hib (PRP) ( $\geq 1,0 \mu\text{g/mL}$ )	77,6 (184/237)	78,3 (180/230)
<b>Pentacel (DtaP-IPV-Hib) Respuestas después de las series de lactantes</b>		
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 ( $\geq 12,0 \text{ EU/mL}$ )	98,6 (278/282)	96,0 (266/277)
FHA ( $\geq 20,0 \text{ EU/mL}$ )	99,3 (281/283)	95,7 (266/278)
PRN ( $\geq 0,15 \mu\text{g/mL}$ )	96,8 (274/283)	96,0 (266/277)
FIM $\geq 4,0 \text{ EU/mL}$	93,6 (264/282)	95,3 (262/275)
<b>PedvaxHIB (PRP-OMP) Respuestas de 12-15 meses seguido de series de lactantes con ActHIB</b>		
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)
<b>ProQuad (MMR-Varicela) Respuesta de los 12-15 meses</b>		
Sarampión ( $\geq 1,10 \text{ I.V.}$ )	96,4 (213/221)	97,1 (204/210)
Paperas ( $\geq 1,10 \text{ I.V.}$ )	76,5 (169/221)	72,9 (153/210)
Rubéola ( $\geq 15 \text{ IU/mL}$ )	91,9 (192/209)	90,7 (185/204)
Varicela ( $\geq 1,09 \text{ I.V.}$ )	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.		

*Estudios Clínicos de Inmunogenicidad del PREVENAR 13® Valente en Adultos*

El nivel de unión anticuerpo IgG antipolisacárido para predecir la protección frente a IPD o neumonía no bacterémica no ha sido definida para adultos. Sin embargo, información de soporte clínico y no clínico de anticuerpos funcionales, medidos por el ensayo opsonofagocítico (OPA), como un contribuyente a la protección contra la enfermedad neumocócica.<sup>223</sup> OPA provee una medición in vitro de la capacidad de los anticuerpos del suero de eliminar el

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PREVENAR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCOCICA 13 VALENTE**

neumococo promoviendo la fagocitosis mediada por complemento y se cree que refleja mecanismos de protección in vivo relevantes contra la enfermedad neumocócica. Los títulos de OPA son expresados como el recíproco de la dilución de suero más alta que reduce la sobrevivencia del neumococo en al menos el 50%.<sup>224,225</sup> Ensayos esenciales para Prevenar 13 @ Valente fueron diseñados para mostrar que las respuestas de los anticuerpos funcionales OPA para los serotipos de Prevenar 13 @ Valentes son no inferiores y para algunos serotipos superiores que los anticuerpos comunes en la vacuna neumocócica polisacárida (PPSV23) actualmente autorizada.<sup>226, 227, 228,229</sup>

Fueron calculados los títulos geométricos de OPA serotipo-específico promedio (GMTs) medido 1 mes después de cada vacunación. Se definió la no-inferioridad entre vacunas como el límite menor de ambos lados, 95% CI para el radio de GMTs (GMR) mayor que 0,5 (2 veces el criterio); respuestas estadística y significativamente mayores fueron definidas como el límite menor para ambos lados 95% CI para GMR mayor que 1.<sup>230</sup>

La respuesta serotipo 6A adicional, el cual es único en Prevenar 13 @ Valente pero no en PPSV23 fue evaluada por un aumento de 4 veces el título específico de OPA sobre los niveles de pre-inmunización. Superioridad en la respuesta para Prevenar 13 @ Valente fue definida como el límite menor de ambas caras, 95% CI para la diferencia en porcentaje de adultos alcanzando un aumento de 4 veces en el título de OPA mayor que cero. Para la comparación de OPA GMTs, una respuesta estadísticamente mayor para el serotipo 6A fue definido como el límite menor de ambos lados, 95% CI para el GMR mayor a 2.<sup>231,232</sup>

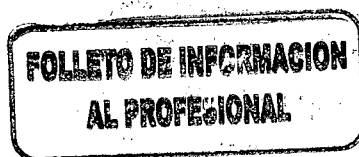
Cinco estudios clínicos fase tres fueron conducidos en varios países y en los Estado Unidos evaluando la inmunogenicidad de Prevenar 13 @ Valente en diferentes grupos etarios, y en individuos los cuales no fueron previamente vacunados con PPSV23 (no vacunados con PPSV23) o recibieron una o más dosis de PPSV23 (PPSV23 pre-vacunados).<sup>233, 234</sup>

Cada estudio incluyó adultos sanos y adultos inmunocompetentes con condiciones subyacentes estables incluyendo enfermedad cardiovascular crónica, enfermedad pulmonar crónica, desordenes renales, diabetes mellitus, enfermedad hepática crónica incluyendo en enfermedad hepática por alcohol y alcoholismo porque es sabido que estas son condiciones comunes en adultos que incrementan el riesgo de CAP e IPDs.<sup>235</sup>

Dos estudios clínicos esenciales de no inferioridad fueron conducidos, en éstos la respuesta de Prevenar 13 @ Valente fue comparada con la respuesta inmune frente a PPSV23, Un estudio en adultos de 50-64 años no vacunados con PPSV23 (6115A1-004), y otro en adultos  $\geq 70$  años previamente vacunados con PPSV23 (6115A1-3005). El estudio (6115A1-3000) en adultos prevacunados con PPSV23 recolectó información de seguridad solamente. Los dos estudios (6115A1-3001 y 6115A1-3008) evaluaron la administración concomitante de Prevenar 13@ Valente con TIV estacional.<sup>236, 237,238</sup>

*Estudios Clínicos conducidos en adultos no vacunados previamente con PPSV23*

Versión 7.0  
13-October-2010



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PREVENAR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCOCICA 13 VALENTE**

*En un estudio clínico doble-ciego modificado<sup>1</sup> con control activo (6115A1-004) de Prevenar 13® Valente en los Estados Unidos, en adultos de 60 a 64 años no vacunados con PPSV23 fueron asignados al azar (1:1) para recibir Prevenar 13® Valente. Adicionalmente, fueron enrolados adultos de 50 a 59 años y recibieron una dosis de Prevenar 13® Valente (abierto).<sup>239</sup>*

Las respuestas de anticuerpos OPA mediadas por Prevenar 13® fueron no inferiores a aquellas mediadas por PPSV23 para los 12 serotipos en común en ambas vacunas. Adicionalmente, 8 serotipos en común exhibieron una respuesta inmune significativamente mayor después de Prevenar 13® Valente comparada con después de PPSV23.<sup>240, 241</sup>

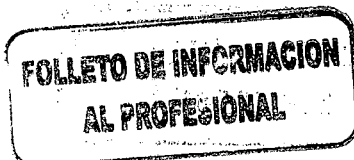
Para el serotipo 6A, el cual es único en Prevenar 13® Valente, las proporciones de adultos con un aumento de 4 veces después Prevenar 13® Valente (88,5%) fueron significativamente mayores que aquellas después de PPSV 23 (39,2%) en adultos de 60 a 64 años no vacunados con PPSV23. OPA GMTs para el serotipo 6A fueron estadísticamente mayores después de Prevenar 13® Valente comparada con PPSV23.<sup>242, 243,244</sup>

Las respuestas OPA mediadas por Prevenar 13® Valente en adultos de 50-59 años fueron no inferiores a las respuestas a Prevenar 13® Valente en adultos de 60-64 años para los 13 serotipos. Adicionalmente, 9 de 13 serotipos exhibieron una respuesta inmune significativamente mayor en adultos de 50-59 años comparada con adultos de 60-64 años.<sup>245, 246</sup>

<sup>1</sup>Doble ciego modificado significa que el personal de sitio donde se administra y dispensa la vacuna eran no ciegos, pero resto del personal del estudio incluyendo el investigador principal y los sujetos eran ciegos.

Este estudio clínico demostró que las respuestas inmunes mediadas por Prevenar 13® Valente son no inferiores y para la mayoría de los serotipos estadísticamente mayor que con PPSV23. Adicionalmente la respuestas inmunes en adultos de 50-59 años fueron no inferiores y para la mayoría de los serotipos estadísticamente mayor que aquellas observadas en adultos de 60-64 años.<sup>247,248,249,250,251,252,253</sup> En adultos de 60-64 años, los niveles de anticuerpos un años después de la vacunación fueron mayores después de Prevenar 13® comparado con los niveles de anticuerpos después de PPSV23 para a a 12 serotipos en común. En adultos de 50-59 años de edad los niveles de anticuerpos un año después de la vacunación con Prevenar 13® Valente fueron mayores para 12 de 13 serotipos comparado con la vacunación con Prevenar 13® Valente en adultos de 60-64 años.<sup>254</sup>

Tabla 6: OPA GMTs en Adultos de 50-59 años no vacunados con PPSV23 en los que se ha administrado Prevenar 13® Valente y en adultos de 60-64 años en los que se ha administrado Prevenar 13® o PPSV23<sup>a,b,255,256,257,258</sup>



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PREVENAR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCOCICA 13 VALENTE**

Serotipo	Prevenar 13 @ Valente	Prevenar 13 @ Valente	PPSV23	Prevenar 13 @ Valente		Prevenar 13 @ Valente en relación con	
	50-59 años N=350-384	60-64 años N=359-404	60-64 años N=367-402	50-59 años en relación con 60-64 años		PPSV23, 60-64 años	
	GMT	GMT	GMT	GMR	(95%CI)	GMR	(95%CI)
1	200	146	104	1,4	(1,08; 1,73)	1,4	(1,10;1,78)
3	91	93	85	1,0	(0,81; 1,19)	1,1	(0,90;1,32)
4	2833	2062	1295	1,4	(1,07; 1,77)	1,6	(1,19;2,13)
5	269	199	162	1,4	(1,01; 1,80)	1,2	(0,93;1,62)
6A <sup>†</sup>	4328	2593	213	1,7	(1,30; 2,15)	12,1	(8,63;17,08)
6B	3212	1984	788	1,6	(1,24; 2,12)	2,5	(1,82;3,48)
7F	1520	1120	405	1,4	(1,03; 1,79)	2,8	(1,98;3,87)
9V	1726	1164	407	1,5	(1,11; 1,98)	2,9	(2,00;4,08)
14	957	612	692	1,6	(1,16; 2,12)	0,9	(0,64;1,21)
18C	1939	1726	925	1,1	(0,86; 1,47)	1,9	(1,39;2,51)
19A	956	682	352	1,4	(1,16; 1,69)	1,9	(1,56;2,41)
19F	599	517	539	1,2	(0,87; 1,54)	1,0	(0,72;1,28)
23F	494	375	72	1,3	(0,94; 1,84)	5,2	(3,67;7,33)

GMT, Título geométrico promedio.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
PREVENAR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCOCICA 13 VALENTE**

GMR, Razón geométrica promedio

6A<sup>f</sup> es un serotipo único en Prevenar 13 @ Valente pero no en PPSV23.

<sup>a</sup>La no inferioridad fue definida como el límite menor de ambos lados, 95%CI para GMR mayor que 0,5. Respuestas estadística y significativamente mayores fueron definidas como el límite menor de ambos lados 95% CI para el GMR mayor que 1.

<sup>b</sup> Para serotipo 6A, el cual es único en Prevenar 13@, una respuesta estadística y significativamente mayores fueron definidas como el límite menor de ambos lados 95% CI para GMR mayor que 2.

*Estudios ~~Clinicos~~Clinicos realizados anteriormente en adultos previamente vacunados con PPSV23 (pre-vacunados)*

*En un estudio clínico fase 3 controlado activamente, modificado<sup>2</sup> doble ciego (6115A1-3005) de Prevenar 13 @ Valente en Estados Unidos y Suecia en adultos  $\geq 70$  años prevacunados con PPSV23, quienes recibieron una dosis de PPSV23 en un tiempo anterior  $\geq 5$  años, fueron randomizados (1:1) para recibir Prevenar 13 @ Valente o PPSV23.<sup>259</sup>*

*Las respuestas a los anticuerpos OPA mediadas por Prevenar 13 @ Valente fueron no inferiores para 12 serotipos comunes a aquellos mediados por PPSV23, cuando las vacunas fueron administradas en un ~~minim~~mínimo de 5 años después de PPSV23. Adicionalmente, 10 de los serotipos en común demostraron una respuesta inmune estadística y significativamente mayor después de Prevenar 13 @ Valente comparado con la respuesta posterior a PPSV23.<sup>260,264,261</sup>*

*Para el serotipo 6A, el cual es único para Prevenar 13 @ Valente, las proporciones de adultos con un aumento de 4 veces después de Prevenar 13 @ Valente (71,1%) fue significativamente mayor que la observada después de PPSV23 (27,3%) en adultos prevacunados  $> 70$  años. Los OPA GMTs para el serotipo 6A fue estadística y significativamente mayor después de Prevenar 13 @ Valente comparada con la respuesta posterior a PPSV23.<sup>262, 263</sup>*

<sup>2</sup>Modificado doble-ciego significa que el equipo del sitio donde se dispensa y administra la vacuna es no ciego, pero todo el resto del personal incluyendo el investigador principal y los sujetos son ciegos

*El estudio clínico demostró que en adultos  $\geq 70$  años y previamente vacunados con PPSV23  $> 5$  años, la vacunación con Prevenar 13 @ Valente mostró una respuesta inmune mejorada en comparación con la revacunación con PPSV23.<sup>264,265,266</sup>*

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PREVENAR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCOCICA 13 VALENTE**

Tabla 7 : OPA GMTs en Adultos  $\geq$  70 años previamente vacunados con PPSV23 en los que se ha administrado Prevenar 13 @ Valente o PPSV23<sup>a,b,267,268,269</sup>

Serotipo	Prevenar 13 @ Valente N=400-426 GMT	PPSV 23 N=395-445 GMT	Prevenar 13 @ Valente en relación a PPSV23	
			Razón	(95%CI)
1	81	55	1,5	(1,17; 1,88)
3	55	49	1,1	(0,91; 1,35)
4	545	203	2,7	(1,93; 3,74)
5	72	36	2,0	(1,55; 2,63)
6A <sup>†</sup>	903	94	9,6	(7,00; 13,26)
6B	1261	417	3,0	(2,21; 4,13)
7F	245	160	1,5	(1,07 ; 2,18)
9V	181	90	2,0	(1,36;2,97)
14	280	285	1,0	(0,73;1,33)
18C	907	481	1,9	(1,42;2,50)
19A	354	200	1,8	(1,43;2,20)
19F	333	214	1,6	(1,17;2,06)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PREVENAR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCOCICA 13 VALENTE**

23F	158	43	3,7	(2,69;5,09)
-----	-----	----	-----	-------------

GMT, Título geométrico promedio.

6A<sup>†</sup> es un serotipo único en Prevenar 13<sup>®</sup> Valente pero no en PPSV23.

<sup>a</sup>La no inferioridad fue definida como el límite menor de ambos lados, 95%CI para GMR mayor que 0,5. Respuestas estadística y significativamente mayores fueron definidas como el límite menor de ambos lados 95% CI para el GMR mayor que 1.

<sup>b</sup> Para serotipo 6<sup>a</sup>, el cual es único en Prevenar 13<sup>®</sup>, una respuesta estadística y significativamente mayores fueron definidas como el límite menor de ambos lados 95% CI para GMR mayor que 2.

*Estudios Clínicos para evaluar Prevenar 13<sup>®</sup> Valente administrada con TIV estacional en Adultos*

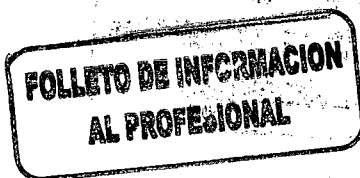
Dos ensayos clínicos randomizados doble-ciego evaluaron la inmunogenicidad de Prevenar 13 administrada con TIV (invierno 2007/primavera 2008, (A/H1N1, A/H3N2, y cepas B) en adultos de 50-59 años que no estaban vacunados con PPSV23 y en adultos  $\geq 65$  años.<sup>270</sup>

Cada ensayo clínico comparó la administración concomitante de Prevenar 13<sup>®</sup> Valente con TIV (administrada en ramas opuestas) con [1] TIV administrada con placebo y [2] con Prevenar 13<sup>®</sup> Valente administrado solo. El grupo 1 recibió Prevenar 13<sup>®</sup> Valente con TIV, seguido por placebo luego de un mes; Grupo 2 recibió TIV con placebo, seguido de por Prevenar 13<sup>®</sup> Valente luego de un mes.<sup>271</sup>

Un estudio clínico doble ciego, fase 3 randomizado (6115A1-3001) de Prevenar 13<sup>®</sup> Valente administrado con TIV en adultos de 50-59 años que no estaban vacunados con PPSV23 en los Estados Unidos evaluó la respuesta inmune de TIV cuando TIV fue administrada con Prevenar 13<sup>®</sup> Valente comparado con TIV administrada con placebo (en adelante llamada TIV sola).<sup>272</sup>

Un estudio clínico doble ciego, fase 3 randomizado (6115A1-3008) de Prevenar 13<sup>®</sup> Valente administrado con TIV en adultos  $\geq 65$  años que no estaban vacunados con PPSV23 en Europa evaluó la respuesta inmune de TIV cuando TIV fue administrada con Prevenar 13<sup>®</sup> Valente comparado con TIV administrada con placebo.<sup>273</sup>

Las respuestas inmunes mediadas por TIV fueron medidas por el ensayo de inhibición de la hemaglutinación (HAI) un mes después de la vacunación con TIV. Las respuestas inmunes fueron medidas como la proporción de adultos que alcanzaron un aumento  $\geq 4$  veces en el título de HAI (respondedor) para cada cepa de TIV un mes después de la vacunación. El criterio de





**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PREVENAR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCOCICA 13 VALENTE**

no inferioridad fue alcanzado para cada antígeno de la vacuna si el límite inferior del 95%CI para la diferencia en proporción de respondedores era  $> -10\%$ .<sup>274, 275</sup>

Los estudios también evaluaron la respuesta inmune de Prevenar 13 @ Valente cuando Prevenar 13 @ Valente fue administrada concomitantemente con TIV comparada con Prevenar 13 @ Valente sola. Las respuestas inmunes mediadas por Prevenar 13 @ Valente fueron medidas por ELISA igG GMC un mes después de la vacunación con Prevenar 13 @ Valente. El criterio de no inferioridad fue alcanzado si el límite inferior de ambos lados, 95%CI para la proporción de IgG GMC (Prevenar 13 @ Valente y TIV en relación a Prevenar 13 @ Valente sola) fue  $> 0,5$  (2 veces el criterio).<sup>276,277</sup>

La respuesta inmune a TIV en adultos de 50 a 59 años: Las respuestas inmunes fueron similares después de administrar concomitantemente Prevenar 13 @ Valente con TIV comparado con TIV sola. La no inferioridad se alcanzó para las 3 cepas de TIV después de administrar Prevenar 13 @ Valente con TIV comparado con TIV sola. (Tabla 8).<sup>278,279</sup>

La respuesta inmune a TIV en adultos  $> 65$  años: La respuesta inmune fue similar después de administrar concomitantemente Prevenar 13 @ Valente con TIV con un límite inferior de 95%CI de  $-10,4\%$  (Tabla 9)<sup>280,281</sup>

Tabla 8: Proporción de Participantes de 50-59 años con un aumento de 4 veces en el título HAI después de TIV con Prevenar 13 @ Valente y TIV con placebo<sup>282,283</sup>

TIV HAI	TIV + Prevenar 13 @ Valente		TIV + Placebo		Diferencia %(95%CI)
	n/N	%(95%CI)	n/N	%(95%CI)	
A/H1N1	445/530	84,0 (80,6; 87,0)	431/531	81,2 (77,6;84,4)	2,8(-1,8;7,4)
A/H3N2	377/530	71,1 (67,1; 75,0)	369/531	69,5(65,4;73,4)	1,6(-3,9;6,2)
B	321/530	60,6 (56,3; 64,8)	320/531	60,3 (56,0; 64,5)	0,3(-5,6; 6,2)

Tabla 9: Proporción de Participantes de  $\geq 65$  años con un aumento de 4 veces en el título HAI después de administrar TIV y Prevenar 13 @ Valente y TIV con placebo<sup>284,285</sup>



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
PREVENAR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCOCICA 13 VALENTE**

TIV HAI	TIV + Prevenar 13 @ Valente		TIV + Placebo		Diferencia %(95%CI)
	n/N %(95%CI)		n/N %(95%CI)		
A/H1N1	440/548	80,3 (7,67-83,5)	429/546	78,6(74,9; 81,9)	1,7(-3,1;6,5)
A/H3N2	316/545	58,0 (53,7-62,2)	341/545	62,6 (58,4; 66,6)	-4,6 (-10,4;1,3)
B	286/548	52,2 (47,9; 56,4)	295/546	54,0 (49,7; 58,3)	-1,8(-7,8; 4,1)

La respuesta inmune de Prevenar 13 @ Valente en adultos de 50 a 59 años: Los criterios de no inferioridad fueron cumplidos por todos los serotipos (Tabla 10).<sup>286,287</sup>

La respuesta inmune de Prevenar 13 @ Valente en adultos ≥ 65 años: El criterio de no inferioridad fue alcanzado por todos los serotipos excepto por el serotipo 19F. El límite inferior del 95% CI de la GMR para 19 F fue 0,48 [criterio 0,5]. (Tabla 11)<sup>288,289</sup>

Tabla 10: GMC de IgG Peunomocócico un mes después de Prevenar 13 @ Valente y TIV; y un mes después de Prevenar 13 @ Valente ( administrando un mes después Placebo y TIV) para participantes de 50-59 años.<sup>a,b,290,291</sup>

Serotipo	Post- dosis 1	Post-dosis 2	Comparación de las vacunas
	Prevenar 13 @ Valente+TIV (N=247-294)	Prevenar 13 @ Valente* (N=247-289)	
	GMC, µg/mL	GMC, µg/mL	Razón (95% CI)
1	4,05	5,45	0,74( 0,58; 0,95)
3	1,15	1,46	0,79( 0,66; 0,93)
4	2,35	3,41	0,69 (0,55; 0,87)



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PREVENAR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCOCICA 13 VALENTE**

5	6,03	7,18	0,84 (0,67; 1,05)
6A	5,78	6,70	0,86 (0,70; 1,06)
6B	7,58	10,09	0,75(0,60; 0,93)
7F	8,14	10,57	0,77 (0,63; 0,95)
9V	4,96	6,97	0,71 (0,59; 0,86)
14	10,77	14,05	0,77 (0,60; 0,98)
18C	9,65	13,49	0,72 (0,58; 0,88)
19A	16,80	18,84	0,89 (0,74;1,08)
19F	6,13	7,13	0,86 (0,67;1,10)
23F	7,17	8,54	0,84 (0,66; 1,08)

GMC, concentración geométrica promedio

\* Administrada 4 semanas después de Placebo y TIV.

<sup>a</sup> Anticuerpos medidos con ELISA Estandarizado

<sup>b</sup> El criterio de no inferioridad fue alcanzado si el limite inferior de ambos lados, 95%CI; 95% CI para la proporción GMC de IgG. (Prevenar 13 @ Valente y TIV en relación a Prevenar 13 @ Valente solo) fue > 0,5 ( 2 veces el criterio).

Tabla 11: GMC de IgG Peunomocócico un mes después de Prevenar 13 @ Valente y TIV; y un mes después de Prevenar 13 @ Valente (administrando un mes después Placebo y TIV) para participantes  $\geq 65$  años.<sup>a,b,292,293</sup>

	Post- dosis 1	Post-dosis 2	Comparación de las vacunas
	Prevenar 13 @ Valente + TIV	Prevenar 13 @ Valente*	

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PREVENAR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCOCICA 13 VALENTE**

	(N=247-294)	(N=247-289)	
Serotipo	GMC, µg/mL	GMC, µg/mL	Razón (95% CI)
1	2,52	3,20	0,79( 0,60; 1,04)
3	1,08	1,15	0,94( 0,78; 1,13)
4	2,15	3,24	0,66 (0,51; 0,87)
5	4,74	6,90	0,69 (0,55; 0,86)
6A	4,61	6,10	0,76 (0,61; 0,94)
6B	6,24	6,43	0,97(0,75; 1,25)
7F	7,63	9,04	0,84 (0,67; 1,07)
9V	4,97	6,21	0,80 (0,63; 1,02)
14	8,95	12,44	0,72 (0,53; 0,97)
18C	8,88	11,07	0,80 (0,64; 1,01)
19A	11,93	17,10	0,70 (0,56; 0,87)
19F	4,78	7,39	0,65 (0,49; 0,85)
23F	5,82	6,11	0,95 (0,71; 1,27)

GMC, concentración geométrica promedio

\* Administrada 4 semanas después de Placebo y TIV.

<sup>a</sup> Anticuerpos medidos con ELISA Estandarizado

<sup>b</sup> El criterio de no inferioridad fue alcanzado si el limite inferior de ambos lados, 95%CI; 95% CI para la proporción GMC de IgG. (Prevenar 13 @ Valente y TIV en relación a Prevenar 13 @ Valente solo) fue > 0,5 ( 2 veces el criterio).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PREVENAR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCOCICA 13 VALENTE**

Prevenar 13 @ Valente puede ser administrada concomitantemente con TIV con respuestas inmunes aceptables para ambas Prevenar 13 @ Valente y TIV.<sup>294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301,302</sup>

**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.<sup>303</sup> Además, no hubo efectos adversos de importancia en un estudio de tolerancia IM local en conejos con una dosis única.<sup>304</sup>

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.<sup>305,306,307</sup> En estudios de toxicidad con dosis repetidas (7 dosis SC) en ratones y monos, no se observaron efectos adversos significativos.<sup>308,309,310</sup> Además, en un estudio de toxicidad con dosis repetidas (5 dosis SC) en ratones juveniles, no se observaron efectos adversos significativos.<sup>311</sup>

En estudios de toxicidad reproductiva en conejos hembras mostró que una administración IM de Prevenar 13 @ Valente previo al apareamiento y durante la gestación no afectó la fertilidad, el desarrollo embrio/fetal o el desarrollo posnatal.<sup>312</sup>

**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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PREVENIR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCOCICA 13 VALENTE**

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.

**24. ELIMINACIÓN**

-

**25. OTRAS INFORMACIONES**



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PREVENAR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCOCICA 13 VALENTE**

**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 Change Control V2009-0528
- 6 e-CTD Original EU MAA, 2.7.4, Summary of Clinical Safety, Overview.
- 7 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.2.1.
- 8 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.3.
- 9 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.2.3.1.
- 10 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.2.3.2.
- 11 e-CTD Original EU MAA, 2.7.4, Summary of Clinical Safety, Section 1.1.1.1
- 12 e-CTD Original EU MAA, 2.7.4, Summary of Clinical Safety, Section 1.1.1.3
- 13 American Academy of Pediatrics. Vaccine administration. In: Pickering LK, ed. *Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 26<sup>th</sup> edition. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics. 2003:17-20.
- 14 e-CTD Original EU MAA, 2.7.4, Summary of Clinical Safety, Section 1.1.1.1
- 15 Medical Justification for Addition of Alternative "2+1" Dosing to the PREVENAR/PREVNAR and PREVENAR 13/PREVNAR 13 Core Data Sheet 03-Jun-2009.
- 16 e-CTD Original EU MAA, 2.7.3, Summary of Clinical Immunogenicity, Section 3.2.3.2
- 17 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.
- 18 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section, 1.1.
- 19 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.2.1.
- 20 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.3.
- 21 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.2.3.1.
- 22 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.2.3.2.
- 23 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section, 2.2.2.
- 24 Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Disease. January 2007. 10<sup>th</sup> edition. Appendix D-27. Emergency medical protocol for management of anaphylactic reactions in children and teens.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PREVENAR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCOCICA 13 VALENTE**

25 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.

26 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.

27 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.

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

29 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.4 Summary of Clinical Safety, section 5.1.1.

30 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 3.2.3, Table 3-31.

31 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.2.3.2.

32 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.3.

33 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.4 Summary of Clinical Safety, Section 1.2.1.2, Table 1-5.

34 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.4 Summary of Clinical Safety, Section 5.1.1.

35 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 3.2.4, Table 3-32.

36 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 3.2.4, Table 3-33.

37 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-22.

38 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-23.

39 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-24.

40 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-25.

41 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-26.

42 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-27.

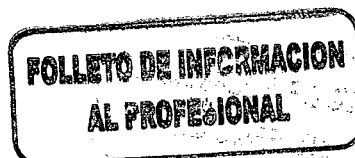
43 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-28.

44 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-29.

45 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-30.

Versión 7.0

13-Octubre-2010



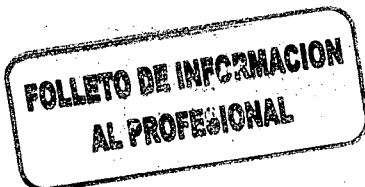


**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PREVENAR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCOCICA 13 VALENTE**

- 46 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-31.
- 47 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-32.
- 48 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-33.
- 49 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-34.
- 50 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-35.
- 51 e-CTD Original EU MAA, 2.7.3, Summary of Clinical Immunogenicity, Section 3.2.4.1
- 52 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.
- 53 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
- 54 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
- 55 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.2.3.
- 56 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 3.2.3, Table 3-28.
- 57 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 3.2.3, Table 3-29.
- 58 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 3.2.3, Table 3-30.
- 59 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 3.2.3, Table 3-31.
- 60 e-CTD Original EU MAA, 2.7.4, Summary of Clinical Safety, Section 2.3.6.3
- 61 e-CTD Original US BLA, 2.7.4, Summary of Clinical Safety, Section 1.1.1.1
- 62 e-CTD Original US BLA, 2.7.4, Summary of Clinical Safety, Section 1.1.1.4
- 63 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.4 Summary of Clinical Safety, Section 1.2.1.1, Table 1-2.
- 64 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.4 Summary of Clinical Safety, Section 1.3, Table 1-12.
- 65 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.4 Summary of Clinical Safety, Section 1.3, Table 1-13.
- 66 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.4 Summary of Clinical Safety, Section 1.2.1.2, Table 1-5.
- 67 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.4 Summary of Clinical Safety, Section 1.2.1.2, Table 1-4.
- 68 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.4 Summary of Clinical Safety, Section 2.1.1.1.1.
- 69 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.4 Summary of Clinical Safety, Section 2.1.1.2.1.

Versión 7.0

13-Octubre-2010



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
PREVENAR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCOCICA 13 VALENTE**

70 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.4 Summary of Clinical Safety, Section 2.1.1.3.1.1.

71 CSR-78828, Version 1.0, Interim Report: Interim infant series report: A phase 3, randomized, active controlled, double-blind trial evaluating the safety, tolerability, and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants given with routine pediatric vaccinations in Brazil, 25-Jan-2010.

72 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.4 Summary of Clinical Safety, Section 2.1.1.1.

73 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.4 Summary of Clinical Safety, Section 2.1.1.2.

74 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.4 Summary of Clinical Safety, Section 2.1.1.3.

75 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.4 Summary of Clinical Safety, Section 2.1.1.1.1.

76 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.4 Summary of Clinical Safety, Section 2.1.1.2.1.

77 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.4 Summary of Clinical Safety, Section 2.1.1.3.1.1.

78 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.4 Summary of Clinical Safety, Section 1.1.1.1.

79 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.4 Summary of Clinical Safety, Section 2.1.1.1.4, Table 2-11.

80 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.4 Summary of Clinical Safety, Section 2.1.1.2.4, Table 2-22.

81 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.4 Summary of Clinical Safety, Section 2.1.1.2.4, Table 2-23.

82 Editorial change to make this paragraph specific to infants and children.

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

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

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

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

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

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

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

90 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.

91 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.

92 Mond JJ, Lees A, Snapper CM. T cell-independent antigens type 2. *Annu Rev Immunol*.

Versión 7.0

13-Octubre-2010



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PREVENIR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCOCICA 13 VALENTE**

1995;13:655-692.

93 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.

94 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.

95 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.

96 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.

97 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.

98 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.

99 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.

100 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.

101 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.

102 Chavez-Bueno S, McCracken GH Jr. Bacterial meningitis in children. *Pediatr Clin N Am*. 2005;52:795-810.

103 Chavez-Bueno S, McCracken GH Jr. Bacterial meningitis in children. *Pediatr Clin N Am*. 2005;52:795-810.

104 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.

105 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.

106 Kaplan SL, Mason EO Jr, Barson WJ, et al. Three-year multicenter surveillance of systemic pneumococcal infections in children. *Pediatrics*. 1998;102:538-545.

107 Kaplan SL, Mason EO Jr, Barson WJ, et al. Three-year multicenter surveillance of systemic pneumococcal infections in children. *Pediatrics*. 1998;102:538-545.

108 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.

109 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.

110 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.

111 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.

112 Pelton SI, Huot H, Finkelstein JA, et al. Emergence of 19A as virulent and multidrug resistant

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
PREVENIR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCOCICA 13 VALENTE**

- pneumococcus in Massachusetts following universal immunization of infants with pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(6):468-472.
- 113 Centers for Disease Control and Prevention. Emergence of antimicrobial-resistant serotype 19A *Streptococcus pneumoniae* — Massachusetts, 2001-2006. *MMWR.* 2007;56(41):1077-1080.
- 114 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.
- 115 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.
- 116 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.
- 117 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.
- 118 Centers for Disease Control and Prevention. Emergence of antimicrobial-resistant serotype 19A *Streptococcus pneumoniae* — Massachusetts, 2001-2006. *MMWR.* 2007;56(41):1077-1080.
- 119 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.
- 120 Centers for Disease Control and Prevention. Emergence of antimicrobial-resistant serotype 19A *Streptococcus pneumoniae* — Massachusetts, 2001-2006. *MMWR.* 2007;56(41):1077-1080.
- 121 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.
- 122 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.
- 123 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.
- 124 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.
- 125 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.
- 126 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.
- 127 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.
- 128 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.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PREVENIR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCOCICA 13 VALENTE**

- 129 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 45<sup>th</sup> Annual Meeting of the IDSA, October 4-7, 2007; abstract 127.
- 130 Bender JM, Ampofo K, Korgenski K, et al. Pneumococcal necrotizing pneumonia in Utah: Does serotype matter? *Clin Infect Dis*. 2008;46:1346-1352.
- 131 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.
- 132 Hall MJ, Lawrence L. Ambulatory surgery in the United States, 1996. *Adv Data Vital Health Stat*. 1998;300:1-16.
- 133 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.
- 134 Shappert SM. Office visits for otitis media: United States, 1975-90. *Adv Data Vital Health Stat*. 1992;214:1-20.
- 135 Bluestone CD, Stephenson JS, Martin LM. Ten-year review of otitis media pathogens. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11:S7-S11.
- 136 Giebink GS. The microbiology of otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 1989;8:S18-S20.
- 137 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.
- 138 Barnett ED, Klein JO. The problem of resistant bacteria for the management of acute otitis media. *Ped Clin North Am*. 1995;42:509-517.
- 139 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.
- 140 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.
- 141 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.
- 142 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.
- 143 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.
- 144 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.
- 145 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.
- 146 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.
- 147 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.
- 148 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.

Versión 7.0

13-October-2010



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PREVENAR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCOCICA 13 VALENTE**

- 149 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.
- 150 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, World Health Organization (WHO), Bi-regional meeting on Prevention of Childhood Pneumonia and Meningitis by Vaccination, Kuala Lumpur, Malaysia, 30-31 March 2006. World Health Organization Regional Office for the Western Pacific.
- 151 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Fedson DS, Scott JA. The burden of pneumococcal disease among adults in developed and developing countries: what is and is not known. *Vaccine*. 1999;17(Suppl 1):S11-8.
- 152 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Isaacman DJ, Fletcher MA, Fritzell B, et al. Indirect effects associated with widespread vaccination of infants with heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7; Prevnar). *Vaccine*. 2007;25(13):2420-2427.
- 153 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Lynch JP 3rd, Zhanell GG. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology, risk factors, and strategies for prevention. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009;30(2):189-209.
- 154 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, CDC. Prevention of pneumococcal disease. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR*. 1997;46(RR-8):1-24.
- 155 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Loeb MB. Pneumonia in nursing homes and long-term care facilities. *Semin Respir Crit Care Med*. 2005;26(6):650-656.
- 156 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, World Health Organization. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine [position paper]. *Wkly Epidemiol Rec*. 2008;83:373-384.
- 157 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, CDC. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR*. 2000;49(RR-9):1-35.
- 158 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, CDC. Recommended adult immunization schedule - United States, 2009. *MMWR*. 2009;57(53):Q1-Q4.
- 159 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia: a metaanalysis. *JAMA*. 1996;275:134-141.
- 160 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Feiken DR, Schuchat A, Kolczak M, et al. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997. *Am J Public Health*. 2000;90:223-229.
- 161 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Reuda A, Serpa J, Matloobi M, et al. The spectrum of invasive pneumococcal disease at an adult tertiary care hospital in the early 21st century. *Medicine*. 2010;89(5):331-336.
- 162 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Austrian R, Gold J. Pneumococcal bacteremia with special reference to bacteremic pneumococcal pneumonia. *Ann Intern Med*. 1964;60:759-766.
- 163 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Fedson DS, Musher D. In Plotkin A, Orenstein WA editors. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia, USA: WB Saunders Company; 2004: 529-588.

Versión 7.0

13-Octubre-2010



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PREVENAR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCOCICA 13 VALENTE**

164 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis.* 2010;201(1):32-41.

165 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Albrich WC, Baughman W, Schmotzer B, et al. Changing characteristics of invasive pneumococcal disease in Metropolitan Atlanta, Georgia, after introduction of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis.* 2007;44(12):1569-1576.

166 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Watt JP, O'Brien KL, Benin AL, et al. Invasive pneumococcal disease among Navajo adults, 1989-1998. *Clin Infect Dis.* 2004;38(4):496-501.

167 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Christenson B, Lundbergh P, Hedlund J, et al. Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older: a prospective study. *Lancet.* 2001;357(9261):1008-1011.

168 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Harboe ZB, Valentiner-Branth P, Benfield TL, et al. Early effectiveness of heptavalent conjugate pneumococcal vaccination on invasive pneumococcal disease after the introduction in the Danish Childhood Immunization Programme. *Vaccine.* 2010;28(14):2642-2647.

169 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Jansen AG, Rodenburg GD, de Greeff SC, et al. Invasive pneumococcal disease in the Netherlands: syndromes, outcome and potential vaccine benefits. *Vaccine.* 2009;27(17):2394-2401.

170 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Miller E, Campbell H, et al. Impact of the seven-valent pneumococcal conjugate childhood vaccination programme in England and Wales, Summary Surveillance Report From The Health Protection Agency Centre for Infections (2009/2010 Epidemiological Year).

171 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Lexau CA, Lynfield R, Danila R, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA.* 2005;294(16):2043-2051.

172 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Tyrrell GJ, Lovgren M, Chui N, et al. Serotypes and antimicrobial susceptibilities of invasive *Streptococcus pneumoniae* preand post-seven valent pneumococcal conjugate vaccine introduction in Alberta, Canada, 2000-2006. *Vaccine.* 2009;27(27):3553-3560.

173 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Tyrrell GJ, Lovgren M, Chui N, et al. Serotypes and antimicrobial susceptibilities of invasive *Streptococcus pneumoniae* preand post-seven valent pneumococcal conjugate vaccine introduction in Alberta, Canada, 2000-2006. *Vaccine.* 2009;27(27):3553-60.

174 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Restrepo MI, Mortensen EM, Velez JA, et al. A comparative study of community-acquired pneumonia patients admitted to the ward and the ICU. *Chest.* 2008;133(3):610-617.

175 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, File TM Jr, Marrie TJ. Burden of community-acquired pneumonia in North American adults. *Postgrad Med.* 2010;122(2):130-141.

176 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Trotter CL, Stuart JM, George R, et al. Increasing hospital admissions for pneumonia, England. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(5):727-733.

Versión 7.0

13-October-2010

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PREVENIR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCOCICA 13 VALENTE**

- 177 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Almirall J, Bolibar I, Vidal J, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J.* 2000;15(4):757-763.
- 178 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Isturiz RE, Luna CM, Ramirez J. Clinical and economic burden of pneumonia among adults in Latin America. *Int J Infect Dis.* 2010;e1-e5.
- 179 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Burton DC, Flannery B, Bennett NM, et al. Socioeconomic and racial/ethnic disparities in the incidence of bacteremic pneumonia among US adults. *Am J Public Health.* 2010;100(10):1904-1911.
- 180 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Alaghebandan R, Gates KD, MacDonald D. Hospitalization due to pneumonia among Innu, Inuit and non-Aboriginal communities, Newfoundland and Labrador, Canada. *Int J Infect Dis.* 2007;11(1):23-28.
- 181 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 1997;336(4):243-250.
- 182 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax.* 2003;58(5):377-382.
- 183 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Angus DC, Marrie TJ, Scott Obrosky D, et al. Severe community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:717-723.
- 184 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(2):397-405.
- 185 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, et al. Microbial etiology of community-acquired pneumonia in the adult population of 4 municipalities in eastern Finland. *Clin Infect Dis.* 2001;32(8):1141-1154.
- 186 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin Infect Dis.* 2010;50(2):202-209.
- 187 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, CDC. Prevention of pneumococcal disease. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR.* 1997;46(RR-8):1-24.
- 188 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A metaanalysis. *JAMA.* 1996;275(2):134-141.
- 189 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Weinberger DM, Harboe ZB, Sanders EA, et al. Association of serotype with risk of death due to pneumococcal pneumonia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 51(6):692-699.
- 190 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Liñares J, Ardanuy C, Pallares R, et al. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in Streptococcus pneumoniae over a 30-year period. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(5):402-410.
- 191 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Liñares J, Ardanuy C, Pallares R, et al. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in Streptococcus pneumoniae over a 30-year period. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(5):402-410.

Versión 7.0

13-Octubre-2010

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
PREVENAR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCOCICA 13 VALENTE**

- 192 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Weinberger DM, Harboe ZB, Sanders EA, et al. Association of serotype with risk of death due to pneumococcal pneumonia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 51(6):692-699.
- 193 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, Liñares J, Ardanuy C, Pallares R, et al. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in *Streptococcus pneumoniae* over a 30-year period. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(5):402-410.
- 194 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, World Health Organization. Recommendations for the production and control of pneumococcal conjugate vaccines. WHO Technical Report Series. 2005;927 (Annex 2):64-98.
- 195 e-CTD Original EU MAA, 2.7.3, Summary of Clinical Immunogenicity, Section 3.2.3.1
- 196 e-CTD Original EU MAA, 2.7.3, Summary of Clinical Immunogenicity, Section 3.2.3.1; Table 3-23
- 197 e-CTD seq 0001, Presubmission (Rolling Submission Part 2), Original US BLA, 5.3.5.1, CSR-69238, Section 9.4.1.1.1.1, Table 9-3.
- 198 e-CTD Original US BLA, 5.3.5.1, CSR-74251, Section 9.4.1.3, Table 9-5.
- 199 e-CTD seq 0002, Presubmission (Rolling Submission Part 3), Original US BLA, 5.3.5.1, CSR-73720, Section 9.4.2.1, Table 9-5.
- 200 e-CTD Original EU MAA, 2.7.3, Summary of Clinical Immunogenicity, Section 3.2.1
- 201 e-CTD Original EU MAA, 2.7.3, Summary of Clinical Immunogenicity, Section 3.2.3.1
- 202 e-CTD Original EU MAA, 2.7.3, Summary of Clinical Immunogenicity, Section 3.2.3.1; Table 3-23
- 203 e-CTD Original EU MAA, 2.7.3, Summary of Clinical Immunogenicity, Section 3.2.3.1
- 204 e-CTD Original EU MAA, 2.7.3, Summary of Clinical Immunogenicity, Section 3.2.3.2
- 205 e-CTD Original US BLA, 2.7.3, Summary of Clinical Immunogenicity, Section 2.5.3.2
- 206 e-CTD Original US BLA, 5.3.5.1, CSR-73151, Section 15.0, ST-15.23
- 207 e-CTD Original US BLA, 2.7.3, Summary of Clinical Immunogenicity, Section 3.2.1.2.1, Table 3-7
- 208 e-CTD Original US BLA, 2.7.3, Summary of Clinical Immunogenicity, Section 3.2.1.2.1, Table 3-8
- 209 e-CTD Original US BLA, 5.3.5.1, CSR-74251, Section 9.4.1.1, Table 9-3
- 210 e-CTD Original US BLA, 2.7.3, Summary of Clinical Immunogenicity, Section 2.3
- 211 e-CTD Original US BLA, 2.7.3, Summary of Clinical Immunogenicity, Section 2.4
- 212 e-CTD Original US BLA, 2.7.3, Summary of Clinical Immunogenicity, Section 3.2.3.2
- 213 e-CTD Original US BLA, 2.7.3, Summary of Clinical Immunogenicity, Section 3.2.3.2, Table 3-27
- 214 e-CTD Original US BLA, 2.7.3, Summary of Clinical Immunogenicity, Section 3.2.3.2, Table 3-28
- 215 e-CTD Original US BLA, 2.7.3, Summary of Clinical Immunogenicity, Section 3.2.3.2
- 216 e-CTD Original US BLA, 2.7.3, Summary of Clinical Immunogenicity, Section 2.3.1.2
- 217 e-CTD Original US BLA, 2.7.3, Summary of Clinical Immunogenicity, Section 2.3.1.2, Table 3-29
- 218 e-CTD Original US BLA, 2.7.3, Summary of Clinical Immunogenicity, Section 3.2.4.2, Table 3-31
- 219 e-CTD Original US BLA, 2.7.3, Summary of Clinical Immunogenicity, Section 2.4.1.2
- 220 e-CTD Original US BLA, 2.7.3, Summary of Clinical Immunogenicity, Section 2.5.6.1
- 221 e-CTD seq 0002, Presubmission (Rolling Submission Part 3), Original US BLA, 5.3.5.1, CSR-73720, Section 9.4.1.3, Table 9-3
- 222 e-CTD Original US BLA, 2.7.3, Summary of Clinical Immunogenicity, Section 2.3.1.2
- 223 Lee LH, Frasch CE, Falk LA, et al. Correlates of immunity for pneumococcal conjugate vaccines. *Vaccine.* 2003;21:2190-2196.
- 224 Romero-Steiner, S, Frasch CE, Carlone G, et al. Use of opsonophagocytosis for serological evaluation of pneumococcal vaccines. *Clin Vaccine Immunol.* 2006;13(2):165-169.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PREVENAR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCOCICA 13 VALENTE**

- 225 World Health Organization (WHO) Technical Report Series. Recommendations for the production and control of pneumococcal conjugate vaccines. 2005;927(Annex 2):64-98.
- 226 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.2.1.
- 227 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.3.
- 228 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 3.2.1, Table 3-7.
- 229 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 3.2.1, Table 3-8.
- 230 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 1.3.3.1.
- 231 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 1.3.3.1.
- 232 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 3.2.5.5.
- 233 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 1.1.
- 234 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 1.2.
- 235 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 1.1.
- 236 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 3.2.1.
- 237 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.4 Summary of Clinical Safety, Section 1.1.1.2.
- 238 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.2.3.
- 239 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.2.1.
- 240 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.2.1.
- 241 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-1.
- 242 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.2.1.1.1.
- 243 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 3.2.1, Table 3-9.
- 244 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-2.
- 245 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.2.1.2.
- 246 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 3.2.1, Table 3-12.



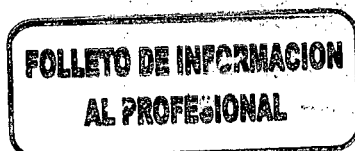
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PREVENAR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCOCICA 13 VALENTE**

- 247 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.2.1.
- 248 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 3.2.1, Table 3-7.
- 249 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 3.2.1, Table 3-8.
- 250 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 3.2.1, Table 3-12.
- 251 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-1.
- 252 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-2.
- 253 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-3.
- 254 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.2.1.
- 255 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.2.1.
- 256 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-1.
- 257 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-2.
- 258 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-3.
- 259 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.3.
- 260 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.3.1.1.
- 261 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-13.
- 262 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.3.1.2.
- 263 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-14.
- 264 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.3.1.
- 265 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-13.
- 266 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-14.
- 267 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.3.1.
- 268 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-13.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PREVENAR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCOCICA 13 VALENTE**

- 269 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-14.
- 270 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.2.3.
- 271 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.2.3.
- 272 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.2.3.1.
- 273 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.2.3.2.
- 274 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.2.3.1.1.
- 275 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.2.3.2.1.
- 276 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.2.3.1.2.
- 277 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.2.3.2.2.
- 278 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.2.3.1.1.
- 279 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-9.
- 280 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.2.3.2.1.
- 281 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-11.
- 282 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.2.3.1.1.
- 283 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-9.
- 284 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.2.3.2.1.
- 285 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-11.
- 286 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.2.3.1.2.
- 287 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-10.
- 288 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.2.3.2.2.
- 289 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-12.
- 290 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.2.3.1.2.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**PREVENAR VACUNA CONJUGADA PNEUMOCOCICA 13 VALENTE**

- 291 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-10.
- 292 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.2.3.2.2.
- 293 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-12.
- 294 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 2.2.3.
- 295 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 3.2.3, Table 3-28.
- 296 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 3.2.3, Table 3-29.
- 297 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 3.2.3, Table 3-30.
- 298 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy, Section 3.2.3, Table 3-31.
- 299 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-9.
- 300 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-10.
- 301 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-11.
- 302 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy, Table 7-12.
- 303 e-CTD Original EU MAA, 2.6.6, Toxicology Written Summary, Section 3.2
- 304 e-CTD Original EU MAA, 2.6.6, Toxicology Written Summary, Section 7.1
- 305 e-CTD Original EU MAA, 2.6.2, Pharmacology Written Summary, Section 4.1.1
- 306 e-CTD Original EU MAA, 2.6.2, Pharmacology Written Summary, Section 4.2.1
- 307 e-CTD Original EU MAA, 2.6.2, Pharmacology Written Summary, Section 4.3.1
- 308 e-CTD Original EU MAA, 2.6.6, Toxicology Written Summary, Section 3.1.1
- 309 e-CTD Original EU MAA, 2.6.6, Toxicology Written Summary, Section 3.1.2
- 310 e-CTD Original EU MAA, 2.6.6, Toxicology Written Summary, Section 3.3
- 311 e-CTD Original EU MAA, 2.6.6, Toxicology Written Summary, Section 6.1
- 312 Prevnar 13 US STN 125324, Adult Efficacy Supplement, eCTD Sequence 0133, 4.2.3.5.1 Fertility and Early Embryonic Development, RPT-72513.
- 313 e-CTD Original EU MAA, 3.2.P.8.3, Stability Data, Section 7.0, Table 7-19

