

## ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar VAXNEUVANCE de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa para VAXNEUVANCE.

### VAXNEUVANCE™ (Pneumococcal 15-valent Conjugate Vaccine)

#### Suspensión para Inyección Intramuscular

Aprobación Inicial en los Estados Unidos: 2021

#### ÚLTIMOS CAMBIOS IMPORTANTES

Indicaciones y Uso (1)	06/2022
Posología y Administración (2.3, 2.4)	06/2022
Advertencias y Precauciones (5.1, 5.3)	06/2022

#### INDICACIONES Y USO

VAXNEUVANCE™ es una vacuna indicada para la inmunización activa y la prevención de enfermedades invasivas causadas por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F de *Streptococcus pneumoniae* en adultos de 18 años de edad y mayores. (1)

#### POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

##### Solo para inyección intramuscular.

Cada dosis de VAXNEUVANCE es de 0.5 ml. (2.1)

Niños: Administre VAXNEUVANCE como una serie de 4 dosis a los 2, 4, 6 y 12 meses hasta los 15 meses de edad. (2.3)

Adultos: Administre VAXNEUVANCE como una dosis única en adultos a partir de los 18 años. (2.3)

#### FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

Suspensión inyectable (dosis de 0.5 ml), suministrada como una jeringa precargada de dosis única. (3)

#### CONTRAINDICACIONES

Reacción alérgica grave (p. ej., anafilaxia) a cualquier componente de VAXNEUVANCE o al toxoide de la difteria. (4)

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se ha observado apnea después de la vacunación intramuscular en algunos bebés prematuros. La decisión sobre cuándo administrar VAXNEUVANCE a un bebé prematuro debe basarse en la

consideración del estado médico de cada bebé y los posibles beneficios y riesgos de la vacunación. (5.3)

#### REACCIONES ADVERSAS

Reacciones adversas solicitadas informadas con mayor frecuencia:

- en el caso de niños vacunados con una serie de 4 dosis a los 2, 4, 6 y 12 meses hasta los 15 meses de edad, proporcionadas como un rango en toda la serie, fueron: irritabilidad (57.3 % a 63.4 %), somnolencia (24.2 % a 47.5 %), dolor en el lugar de la inyección (25.9 % a 40.3 %), fiebre  $\geq 38,0$  °C (13.3 % a 20.4 %), disminución del apetito (14.1 % a 19.0 %), endurecimiento en el lugar de la inyección (13.2 % a 15.4 %), eritema en el lugar de la inyección (13.7 % a 21.4 %) e hinchazón en el lugar de la inyección (11.3 % a 13.4 %). (6.1)
- en el caso de niños y adolescentes de 2 a 17 años vacunados con una dosis única fueron: dolor en el lugar de la inyección (54.8 %), mialgia (23.7 %), hinchazón en el lugar de la inyección (20.9 %), eritema en el lugar de la inyección (19.2 %), fatiga (15.8 %), dolor de cabeza (11.9 %) y endurecimiento en el lugar de la inyección (6.8 %). (6.1)
- en adultos de 18 a 49 años de edad fueron las siguientes: dolor en el lugar de la inyección (75.8 %), fatiga (34.3 %), mialgia (28.8 %), dolor de cabeza (26.5 %), hinchazón en el lugar de la inyección (21.7 %), eritema en el lugar de la inyección (15.1 %) y artralgia (12.7 %). (6.1)
- en adultos de 50 años de edad o más fueron las siguientes: dolor en el lugar de la inyección (66.8 %), mialgia (26.9 %), fatiga (21.5 %), dolor de cabeza (18.9 %), hinchazón en el lugar de la inyección (15.4 %), eritema en el lugar de la inyección (10.9 %) y artralgia (7.7 %). (6.1)

Para informar una **SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS**, comuníquese con Merck Sharp & Dohme Corp., una filial de Merck & Co., Inc., al 1-877-888-4231 o al Sistema de Informes sobre Efectos Adversos Producidos por Vacunas (VAERS) al 1-800-822-7967 o en [www.vaers.hhs.gov](http://www.vaers.hhs.gov).

Consulte en la sección 17 para la **INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE** y el prospecto para el paciente autorizado por la FDA.

Revisado: 06/2022

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO\*

### 1 INDICACIONES Y USO

### 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Posología
- 2.2 Administración
- 2.3 Calendario de Vacunación
- 2.4 Cronograma de Vacunación de Recuperación para Niños y Adolescentes

### 3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

### 4 CONTRAINDICACIONES

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Manejo de Reacciones Alérgicas
- 5.2 Inmunocompetencia Alterada
- 5.3 Apnea en Bebés Prematuros

### 6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en Ensayos Clínicos

### 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Terapias Inmunosupresoras

### 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo

8.2 Lactancia

8.4 Uso Pediátrico

8.5 Uso Geriátrico

8.6 Personas con Mayor Riesgo de Contraer la Enfermedad Neumocócica

### 11 DESCRIPCIÓN

### 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de Acción

### 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad

### 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Ensayos Clínicos en Niños

14.2 Ensayos Clínicos en Adultos Sin Vacunación Antineumocócica Previa

14.3 Administración Concomitante de la Vacuna

### 16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

### 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

\* No se mencionan las secciones ni las subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

### 1 INDICACIONES Y USO

VAXNEUVANCE™ está indicada para la inmunización activa y la prevención de enfermedades invasivas causadas por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F de *Streptococcus pneumoniae* en personas a partir de las 6 semanas de edad.

### 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

**Solo para inyección intramuscular.**

#### 2.1 Posología

Cada dosis de VAXNEUVANCE es de 0.5 ml.

#### 2.2 Administración

Sostenga la jeringa precargada de manera horizontal y antes de usarla agite enérgicamente y de inmediato para obtener una suspensión opalescente. No use la vacuna si no se puede volver a suspender. Los productos farmacológicos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. No utilizar si se observa la presencia de partículas o decoloración.

#### 2.3 Calendario de Vacunación

##### Niños

Administre VAXNEUVANCE como una serie de 4 dosis a los 2, 4, 6 y 12 meses hasta los 15 meses de edad (y al menos 2 meses después de la tercera dosis). La primera dosis puede administrarse a partir de las 6 semanas de edad.

La serie de 4 dosis iniciada con una vacuna antineumocócica conjugada de menor valencia puede completarse con VAXNEUVANCE [*consulte Estudios Clínicos (14.1)*].

##### Adultos

Administre VAXNEUVANCE como una dosis única en adultos a partir de los 18 años.

#### 2.4 Cronograma de Vacunación de Recuperación para Niños y Adolescentes

Los niños de 7 meses a 17 años de edad que nunca recibieron una vacuna antineumocócica conjugada pueden recibir VAXNEUVANCE, según el cronograma de la Tabla 1:

**Tabla 1: Cronograma de Vacunación de Recuperación para Personas que Inician la Vacunación a los 7 Meses Hasta los 17 Años de Edad**

Edad al Momento de la Primera Dosis	Cantidad Total de Dosis de 0.5 ml
7 a 11 meses de edad	3*
12 a 23 meses de edad	2†
2 a 17 años de edad	1

\* Las primeras 2 dosis se administran con al menos 4 semanas de diferencia; la tercera dosis se administra después del primer año de vida, separadas de la segunda dosis por al menos 2 meses.

† Dos dosis con al menos 2 meses de diferencia.

##### Niños y Adolescentes Previamente Vacunados con una Vacuna Antineumocócica Conjugada

Administrar una dosis única de VAXNEUVANCE a niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad que hayan recibido una serie incompleta de otra vacuna antineumocócica conjugada. Deben pasar al menos 2 meses entre la administración de la última dosis de otra vacuna antineumocócica conjugada y la administración de VAXNEUVANCE.

### 3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

VAXNEUVANCE es una suspensión para inyección intramuscular que se suministra en una jeringa precargada de dosis única de 0.5 ml.

## 4 CONTRAINDICACIONES

No administre VAXNEUVANCE a personas que tienen una reacción alérgica grave (p. ej., anafilaxia) a cualquier componente de VAXNEUVANCE o al toxoide de la difteria. [Consulte Descripción (11)].

## 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 5.1 Manejo de Reacciones Alérgicas

Se debe proporcionar de inmediato tratamiento médico adecuado para manejar las reacciones alérgicas en caso de que se produzca una reacción anafiláctica aguda después de la administración de VAXNEUVANCE.

### 5.2 Inmunocompetencia Alterada

Algunas personas con inmunocompetencia alterada, como aquellas que reciben terapia inmunosupresora, pueden tener una respuesta inmune disminuida frente a VAXNEUVANCE. [Consulte Interacciones Farmacológicas (7.1) y Uso en Poblaciones Específicas (8.6)].

### 5.3 Apnea en Bebés Prematuros

Se ha observado apnea después de la vacunación intramuscular en algunos bebés prematuros. La decisión sobre cuándo administrar VAXNEUVANCE a un bebé prematuro debe basarse en la consideración del estado médico de cada bebé y los posibles beneficios y riesgos de la vacunación.

## 6 REACCIONES ADVERSAS

### 6.1 Experiencia en Ensayos Clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en diversas condiciones, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una vacuna no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otra vacuna y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Las reacciones adversas solicitadas que se informaron con mayor frecuencia en niños vacunados con una serie de 4 dosis a los 2, 4, 6 y 12 meses hasta los 15 meses de edad, proporcionadas como un rango en toda la serie, fueron: irritabilidad (57.3 % a 63.4 %), somnolencia (24.2 % a 47.5 %), dolor en el lugar de la inyección (25.9 % a 40.3 %), fiebre  $\geq 38,0$  °C (13.3 % a 20.4 %), disminución del apetito (14.1 % a 19.0 %), endurecimiento en el lugar de la inyección (13.2 % a 15.4 %), eritema en el lugar de la inyección (13.7 % a 21.4 %) e hinchazón en el lugar de la inyección (11.3 % a 13.4 %).

Las reacciones adversas solicitadas que se informaron con mayor frecuencia en niños y adolescentes de 2 a 17 años vacunados con una dosis única fueron: dolor en el lugar de la inyección (54.8 %), mialgia (23.7 %), hinchazón en el lugar de la inyección (20.9 %), eritema en el lugar de la inyección (19.2 %), fatiga (15.8 %), dolor de cabeza (11.9 %) y endurecimiento en el lugar de la inyección (6.8 %).

Las reacciones adversas solicitadas que se informaron con mayor frecuencia en adultos de 18 a 49 años de edad fueron: dolor en el lugar de la inyección (75.8 %), fatiga (34.3 %), mialgia (28.8 %), dolor de cabeza (26.5 %), hinchazón en el lugar de la inyección (21.7 %), eritema en el lugar de la inyección (15.1 %) y artralgia (12.7 %).

Las reacciones adversas solicitadas que se informaron con mayor frecuencia en adultos de 50 años de edad o más fueron: dolor en el lugar de la inyección (66.8 %), mialgia (26.9 %), fatiga (21.5 %), dolor de cabeza (18.9 %), hinchazón en el lugar de la inyección (15.4 %), eritema en el lugar de la inyección (10.9 %) y artralgia (7.7 %).

### Experiencia en Ensayos Clínicos en Niños de 6 Semanas a 17 Años de Edad

#### *Evaluación de Seguridad en Niños que Recibieron una Serie de 4 Dosis*

La seguridad de VAXNEUVANCE en bebés (6 semanas a 11 meses de edad) y niños (12 meses a 15 meses de edad) sanos se evaluó en 4 estudios clínicos aleatorizados, doble ciego (Estudios 8-11 [NCT03893448, NCT03620162, NCT03692871 y NCT02987972]) realizados en América, Europa y Asia Pacífico. Estos estudios incluyeron 3349 participantes que recibieron al menos una dosis de una serie de

4 dosis de VAXNEUVANCE, 1814 participantes que recibieron al menos una dosis de una serie de 4 dosis de Prevnar 13 [Pneumococcal 13-valent Conjugate Vaccine (Diphtheria CRM<sub>197</sub> Protein)] y 538 participantes que recibieron VAXNEUVANCE para completar una serie de 4 dosis de vacuna antineumocócica conjugada iniciada con Prevnar 13. En los Estados Unidos (incluido Puerto Rico), 2827 participantes recibieron al menos una dosis de VAXNEUVANCE o Prevnar 13 y 2409 participantes completaron una serie de 4 dosis de cualquiera de las vacunas. En general, la mediana de edad de los participantes fue de 9.0 semanas (6 a 12 semanas) y el 48.6 % eran mujeres. La distribución racial fue la siguiente: 57.1 % eran Blancos, 26.4 % eran Asiáticos, 9.5 % eran Multirraciales, 4.7 % eran Negros o Afroamericanos y 18.8 % eran Hispanos o Latinos. No hubo diferencias significativas en las características demográficas entre los grupos de vacunación.

En los Estudios 8 y 9, Pentacel (Diphtheria and Tetanus Toxoids and Acellular Pertussis Adsorbed, Inactivated Poliovirus and Haemophilus b Conjugate [Tetanus Toxoid Conjugate] Vaccine) (vacuna DTaP-IPV-Hib) para participantes de los EE. UU., o una vacuna de DTaP-IPV-Hib no autorizada en los EE. UU. para los participantes no estadounidenses se administró de manera concomitante con VAXNEUVANCE a los 2, 4 y 6 meses de edad. También se administraron RotaTeq (Rotavirus Vaccine, Live, Oral, Pentavalent) y RECOMBIVAX HB (Hepatitis B Vaccine [Recombinant]) de forma concomitante a los 2, 4 y 6 meses de edad. M-M-R II (Measles, Mumps, and Rubella Virus Vaccine Live), VAQTA (Hepatitis A Vaccine, Inactivated), VARIVAX (Varicella Virus Vaccine Live) e Hiberix (Haemophilus b Conjugate Vaccine [Tetanus Toxoid Conjugate]) se administraron de forma concomitante con VAXNEUVANCE desde los 12 hasta los 15 meses de edad. El Estudio 9 también evaluó el uso de VAXNEUVANCE para completar una serie de vacunas antineumocócicas conjugadas iniciadas con Prevnar 13.

La seguridad se monitoreó usando una Tarjeta de Informe de Vacunación (VRC) durante un máximo de 14 días después de la vacunación. Los investigadores del estudio revisaron la VRC con el participante o el tutor legal del participante 15 días después de la vacunación para garantizar la coherencia con lo descrito en el protocolo. Los análisis que se presentan en las Tablas 2 y 3 a continuación reflejan la información basada en la evaluación final que realizaron los investigadores del estudio. Los eventos adversos en el lugar de la inyección y los eventos adversos sistémicos fueron solicitados desde el Día 1 hasta el Día 14 después de la vacunación. La temperatura corporal se solicitó desde el Día 1 hasta el Día 7 después de la vacunación mediante medición rectal o axilar. Los eventos adversos descritos por el paciente de forma espontánea se monitorearon utilizando la VRC hasta 14 días después de la vacunación. La duración del período de seguimiento de seguridad para los eventos adversos graves después de la última vacunación del estudio fue de 1 mes en el Estudio 11 y 6 meses en los Estudios 8 al 10.

#### *Reacciones Adversas Solicitadas en Niños que Recibieron una Serie de 4 Dosis*

El Estudio 8 fue un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con comparador activo que evaluó la seguridad de VAXNEUVANCE cuando se administra como una serie de 4 dosis en niños (N = 858 recibieron VAXNEUVANCE y N = 855 recibieron Prevnar 13). El porcentaje de participantes de los EE. UU. que presentaron reacciones adversas solicitadas dentro de los 14 días posteriores a la administración de VAXNEUVANCE o Prevnar 13 se muestra en las Tablas 2 y 3. Las reacciones adversas solicitadas después de la administración de VAXNEUVANCE duraron una mediana de 1 día, con un 90.6 % de reacciones que duraron ≤3 días.

**Tabla 2: Porcentaje de Participantes de los EE. UU. con Reacciones Adversas Locales Solicitadas en Bebés a los 2, 4, 6 y 12 meses hasta los 15 Meses de Edad Después de la Vacunación (Estudio 8)\***

Dosis	Dosis 1		Dosis 2		Dosis 3		Dosis 4	
	VAXNEUVANCE (%) N = 598	Prevnar 13 (%) N = 600	VAXNEUVANCE (%) N = 584	Prevnar 13 (%) N = 570	VAXNEUVANCE (%) N = 559	Prevnar 13 (%) N = 540	VAXNEUVANCE (%) N = 532	Prevnar 13 (%) N = 507
<b>Reacciones Locales<sup>†</sup></b>								
<b>Dolor<sup>‡</sup></b>								
Ninguna	40.3	39.5	32.0	28.8	30.8	26.9	25.9	25.0
Leve	24.1	23.2	18.7	14.7	17.9	16.7	16.9	16.4
Moderada	14.7	15.2	12.5	13.3	12.3	10.0	8.8	8.7
Grave	1.5	1.2	0.9	0.7	0.5	0.2	0.2	0.0
<b>Endurecimiento</b>								
Ninguna	14.0	12.7	13.2	16.1	15.4	16.3	13.7	14.6
≤2.5 cm	11.0	10.0	9.1	11.4	10.7	11.5	7.5	8.5
2.6 a 7.6 cm	2.8	5.4	4.1	4.7	4.7	4.8	6.2	6.1
>7.6 cm	0.0	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
<b>Eritema</b>								
Ninguna	13.7	14.7	16.4	22.5	20.4	23.9	21.4	24.1
≤2.5 cm	11.0	10.8	12.7	16.7	15.4	17.4	14.7	16.8
2.6 a 7.6 cm	2.3	3.5	3.8	5.6	4.8	6.5	6.8	7.1
>7.6 cm	0.3	0.2	0.0	0.2	0.2	0.0	0.0	0.2
<b>Hinchazón</b>								
Ninguna	12.9	12.7	13.2	11.4	13.4	10.4	11.3	10.8
≤2.5 cm	9.5	7.2	8.2	6.5	8.6	5.7	5.8	7.3
2.6 a 7.6 cm	3.2	5.3	4.8	4.6	4.8	4.4	5.5	3.4
>7.6 cm	0.0	0.2	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

\* El Estudio 8 (NCT03893448) fue un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con comparador activo. La seguridad se monitoreó usando una Tarjeta de Informe de Vacunación (VRC) durante un máximo de 14 días después de la vacunación de cada dosis. La tabla presenta la evaluación final que realizaron los investigadores del estudio tras la revisión de la VRC 15 días después de la vacunación, para garantizar la coherencia con lo descrito en el protocolo.

<sup>†</sup> Solicitado desde el Día 1 hasta el Día 14 después de la vacunación de cada dosis.

<sup>‡</sup> Leve: conocimiento de los síntomas, pero fácilmente tolerados; moderado: definitivamente actúa como si algo estuviera mal; grave: muy angustiado o incapaz de realizar las actividades habituales.

N = Cantidad de participantes vacunados, incluidos aquellos con datos de eventos adversos solicitados faltantes. El porcentaje de participantes con datos de eventos adversos solicitados faltantes, proporcionados como un rango en la serie de 4 dosis, fue del 0.8 % al 3.9 %.

**Tabla 3: Porcentaje de Participantes de los EE. UU. con Reacciones Adversas Sistémicas Solicitadas en Bebés a los 2, 4, 6 y 12 Meses hasta los 15 Meses de Edad Después de la Vacunación (Estudio 8)\***

Dosis	Dosis 1		Dosis 2		Dosis 3		Dosis 4	
	VAXNEUVANCE (%) N = 598	Prevna 13 (%) N = 600	VAXNEUVANCE (%) N = 584	Prevna 13 (%) N = 570	VAXNEUVANCE (%) N = 559	Prevna 13 (%) N = 540	VAXNEUVANCE (%) N = 532	Prevna 13 (%) N = 507
<b>Reacciones Sistémicas<sup>†</sup></b>								
Irritabilidad <sup>‡</sup>								
Ninguna	63.4	67.3	57.4	58.1	59.0	55.4	57.3	56.6
Leve	27.3	29.3	23.6	21.9	30.2	28.9	28.0	26.6
Moderada	31.4	33.0	30.0	33.2	25.0	24.4	26.7	27.4
Grave	4.7	5.0	3.6	3.0	3.8	2.0	2.6	2.6
Somnolencia <sup>‡</sup>								
Ninguna	47.5	52.7	35.6	39.3	31.1	30.2	24.2	29.6
Leve	24.2	29.5	20.2	18.8	19.1	16.3	13.9	17.0
Moderada	21.6	21.8	14.6	19.6	11.4	12.8	10.0	11.8
Grave	1.7	1.3	0.9	0.9	0.5	1.1	0.4	0.8
Disminución del apetito <sup>‡</sup>								
Ninguna	18.2	19.0	19.0	16.0	14.1	17.8	17.5	16.4
Leve	11.0	11.2	12.0	8.2	7.5	11.1	9.2	10.7
Moderada	6.7	7.2	7.0	7.4	6.3	6.5	7.9	5.5
Grave	0.5	0.7	0.0	0.4	0.4	0.2	0.4	0.2
Urticaria <sup>‡</sup>								
Ninguna	1.2	0.8	1.5	1.4	1.1	1.9	3.4	2.6
Leve	0.8	0.5	1.4	0.7	1.1	1.5	1.7	1.2
Moderada	0.2	0.2	0.2	0.7	0.0	0.2	1.5	1.2
Grave	0.2	0.2	0.0	0.0	0.0	0.2	0.2	0.2
Fiebre <sup>§</sup>								
≥38.0 °C	18.4	16.4	20.4	21.7	20.0	20.0	13.3	14.0
≥38.0 °C a <39.0 °C	17.3	15.7	18.5	18.1	17.2	17.2	12.1	13.2
≥39.0 °C a <40.0 °C	1.0	0.7	1.6	3.4	2.4	2.5	0.8	0.8
≥40.0 °C	0.0	0.0	0.4	0.2	0.4	0.2	0.4	0.0

\* El Estudio 8 (NCT03893448) fue un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con comparador activo. La seguridad se monitoreó usando una Tarjeta de Informe de Vacunación (VRC) durante un máximo de 14 días después de la vacunación de cada dosis. La tabla presenta la evaluación final que realizaron los investigadores del estudio tras la revisión de la VRC 15 días después de la vacunación, para garantizar la coherencia con lo descrito en el protocolo.

<sup>†</sup> Solicitado desde el Día 1 hasta el Día 14 después de la vacunación de cada dosis.

<sup>‡</sup> Leve: conocimiento de los síntomas, pero fácilmente tolerados; moderado: definitivamente actúa como si algo estuviera mal; grave: muy angustiado o incapaz de realizar las actividades habituales.

<sup>§</sup> Solicitado desde el Día 1 hasta el Día 7 después de la vacunación de cada dosis.

<sup>¶</sup> Los porcentajes reflejan la cantidad de participantes con información sobre su temperatura.

Después de las Dosis 1 a 3, se realizaron mediciones de la temperatura rectal para el 76.7 % al 77.6 % de los participantes y mediciones de la temperatura axilar para el 22.4 % al 23.3 % de los participantes, proporcionadas como un rango en todas las dosis.

Después de la Dosis 4, se realizaron mediciones de la temperatura rectal para el 70.6 % de los participantes y mediciones de la temperatura axilar para el 29.4 % de los participantes.

N = Cantidad de participantes vacunados, incluidos aquellos con datos de eventos adversos solicitados faltantes. El porcentaje de participantes con datos de eventos adversos solicitados faltantes, proporcionados como un rango en la serie de 4 dosis, fue del 0.8 % al 3.9 %.

En los Estudios 8 al 10 (sin incluir a los participantes del Estudio 9 que recibieron VAXNEUVANCE para completar una serie de vacunas antineumocócicas conjugadas iniciadas con Prevna 13), el porcentaje de participantes con fiebre presentada dentro de los 7 días posteriores a la administración de VAXNEUVANCE o Prevna 13 se muestra en la Tabla 4.

**Tabla 4: Porcentaje de Participantes con Fiebre en Bebés a los 2, 4, 6 y 12 Meses hasta los 15 Meses de Edad Después de la Vacunación (Estudios 8 a 10)\***

Dosis	Dosis 1		Dosis 2		Dosis 3		Dosis 4	
	VAXNEUVANCE (%) N = 2995	Pprevnar 13 (%) N = 1458	VAXNEUVANCE (%) N = 2902	Pprevnar 13 (%) N = 1394	VAXNEUVANCE (%) N = 2865	Pprevnar 13 (%) N = 1344	VAXNEUVANCE (%) N = 2772	Pprevnar 13 (%) N = 1287
Fiebre <sup>†</sup>								
≥38.0 °C	15.2	12.6	19.2	18.3	17.1	16.4	15.2	13.0
≥38.0 °C a <39.0 °C	14.4	11.7	17.1	15.8	14.6	14.7	12.7	11.4
≥39.0 °C a <40.0 °C	0.7	0.9	2.0	2.2	2.3	1.6	1.9	1.4
≥40.0 °C	0.0	0.0	0.1	0.3	0.2	0.1	0.5	0.2

\* Los Estudios 8 a 10 (NCT03893448, NCT03620162 y NCT03692871) fueron estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con comparador activo. Las vacunas pediátricas autorizadas se administraron de forma concomitante de acuerdo con el diseño del estudio o el cronograma local recomendado.

<sup>†</sup> Solicitado desde el Día 1 hasta el Día 7 después de la vacunación de cada dosis.

Después de las Dosis 1 a 3, se realizaron mediciones de la temperatura rectal para el 53.2 % al 54.9 % de los participantes y mediciones de la temperatura axilar para el 45.1 % al 46.8 % de los participantes, proporcionadas como un rango en todas las dosis.

Después de la Dosis 4, se realizaron mediciones de la temperatura rectal para el 47.0 % de los participantes y mediciones de la temperatura axilar para el 53.0 % de los participantes.

N = Cantidad de participantes con información sobre su temperatura

#### *Reacciones Adversas que los Participantes Informaron de Manera Espontánea en Niños que Recibieron una Serie de 4 Dosis*

En los Estudios 8 a 11 (sin incluir a los participantes del Estudio 9 que recibieron VAXNEUVANCE para completar una serie de vacunas antineumocócicas conjugadas iniciadas con Pprevnar 13), se produjo urticaria en el lugar de la inyección a los 14 días posteriores a cada dosis de VAXNEUVANCE en hasta el 0.6 % de los niños. Los participantes en estos estudios pueden haber recibido vacunas concomitantes autorizadas en los EE. UU. o sin autorización en los EE. UU. de acuerdo con el cronograma local recomendado.

#### *Eventos Adversos Graves en Niños que Recibieron una Serie de 4 Dosis*

Entre los niños que recibieron VAXNEUVANCE (N = 3349) o Pprevnar 13 (N = 1814) en los Estudios 8 a 11 (sin incluir a los participantes del Estudio 9 que recibieron VAXNEUVANCE para completar una serie de vacunas antineumocócicas conjugadas iniciadas con Pprevnar 13), se informaron eventos adversos graves hasta 6 meses después de la vacunación con la serie de 4 dosis en el 9.6 % de los receptores de VAXNEUVANCE y en el 8.9 % de los receptores de Pprevnar 13. Los participantes en estos estudios pueden haber recibido vacunas concomitantes autorizadas en los EE. UU. o sin autorización en los EE. UU. de acuerdo con el cronograma local recomendado.

Hasta 30 días después de completar las Dosis 1 a 3, el 4.8 % de los sujetos que recibieron VAXNEUVANCE y el 5.0 % de los que recibieron Pprevnar 13 informaron eventos adversos graves. Se informó una reacción adversa de convulsión febril en una niña de 9 semanas de edad (Estudio 11) un día después de recibir VAXNEUVANCE (Dosis 1) y las vacunas recomendadas para lactantes. Hasta 30 días después de la Dosis 4, el 1.0 % de los sujetos que recibieron VAXNEUVANCE y el 0.7 % de los que recibieron Pprevnar 13 informaron eventos adversos graves.

No hubo tendencias notables ni desequilibrios numéricos entre los grupos de vacunación para categorías específicas de eventos adversos graves que sugirieran que existe una relación causal con VAXNEUVANCE.

#### *Seguridad de VAXNEUVANCE Cuando se Usó para Completar una Serie de 4 Dosis de Vacuna Antineumocócica Conjugada Iniciada con Pprevnar 13*

El perfil de seguridad observado cuando VAXNEUVANCE se utilizó para completar una serie de 4 dosis de la vacuna antineumocócica conjugada iniciada con Pprevnar 13 fue similar al perfil de seguridad después de un régimen completo de 4 dosis de VAXNEUVANCE o Pprevnar 13 [consulte Estudios Clínicos (14.1)].

### *Evaluación de Seguridad en Bebés y Niños que Recibieron la Vacuna de Recuperación*

La seguridad de VAXNEUVANCE en bebés y niños sanos de 7 meses a 17 años de edad se evaluó en un estudio clínico doble ciego, multirregional (Estudio 12, NCT03885934). Los participantes fueron aleatorizados para recibir de 1 a 3 dosis de VAXNEUVANCE (N = 303) o Pevnar 13 (N = 303), según la edad al momento de la inscripción. Todos los bebés y niños menores de 2 años de edad nunca habían recibido la vacuna antineumocócica. Entre 352 niños de 2 a 17 años de edad, el 42.9 % tenía antecedentes de vacunación previa con una vacuna antineumocócica conjugada de menor valencia. Entre los participantes de 7 a 11 meses de edad, la mediana de edad fue de 8.0 meses, el 48.4 % eran mujeres, el 82.8 % eran Asiáticos, el 17.2 % eran Blancos y ninguno era de origen étnico Hispano o Latino. Entre los participantes de 12 a 23 meses de edad, la mediana de edad fue de 18.0 meses, el 54.0 % eran mujeres, el 83.3 % eran Asiáticos, el 16.7 % eran Blancos y el 0.8 % eran de origen étnico Hispano o Latino. Entre los participantes de 2 a 17 años de edad, la mediana de edad fue de 4.0 años, el 47.7 % eran mujeres, el 66.8 % eran Blancos, 33.0 % eran Asiáticos y ninguno era de origen étnico Hispano o Latino. La evaluación de seguridad fue congruente con la utilizada en los Estudios 8 a 11, como se describió anteriormente, con la excepción de que en niños de 3 años de edad o más se obtuvieron mediciones oral o axilar de la temperatura. La duración del período de seguimiento de seguridad para los eventos adversos graves después de la última dosis de la vacuna dentro de cada cohorte etaria fue de 6 meses.

### *Reacciones Adversas Solicitadas en Niños que Recibieron la Vacunación de Recuperación*

Entre los participantes de 7 a 11 meses que recibieron 3 dosis de VAXNEUVANCE (N = 64) o Pevnar 13 (N = 64), el porcentaje de participantes que informaron reacciones adversas locales y sistémicas solicitadas que se produjeron en el plazo de 14 días después de cualquier dosis (participantes de VAXNEUVANCE frente a participantes de Pevnar 13) fue: fiebre  $\geq 38.0$  °C (21.9 % frente a 14.1 %), irritabilidad (32.8 % frente a 43.8 %), eritema en el lugar de la inyección (28.1 % frente a 34.4 %), somnolencia (21.9 % frente a 15.6 %), hinchazón en el lugar de la inyección (18.8 % frente a 15.6 %), dolor en el lugar de la inyección (18.8 % frente a 7.8 %), endurecimiento en el lugar de la inyección (17.2 % frente a 14.1 %), disminución del apetito (15.6 % frente a 18.8 %) y urticaria (1.6 % frente a 4.7 %).

Entre los participantes de 12 a 23 meses que recibieron 2 dosis de VAXNEUVANCE (N = 62) o Pevnar 13 (N = 64), el porcentaje de participantes que informaron reacciones adversas locales y sistémicas solicitadas que se produjeron en el plazo de 14 días después de cualquier dosis (participantes de VAXNEUVANCE frente a participantes de Pevnar 13) fue: fiebre  $\geq 38.0$  °C (11.3 % frente a 9.4 %), irritabilidad (35.5 % frente a 21.9 %), dolor en el lugar de la inyección (33.9 % frente a 23.4 %), somnolencia (24.2 % frente a 17.2 %), disminución del apetito (22.6 % frente a 18.8 %), eritema en el lugar de la inyección (21.0 % frente a 21.9 %), hinchazón en el lugar de la inyección (14.5 % frente a 12.5 %) y endurecimiento en el lugar de la inyección (8.1 % frente a 9.4 %).

En el caso de niños de 2 a 17 años de edad, el porcentaje de participantes que presentaron reacciones adversas solicitadas dentro de los 14 días posteriores a la administración de la dosis única de VAXNEUVANCE o Pevnar 13 se muestra en la Tabla 5.

**Tabla 5: Porcentaje de Participantes con Reacciones Adversas Locales y Sistémicas Solicitadas en Niños y Adolescentes de 2 a 17 Años de Edad que Utilizaron un Cronograma de Vacunación de Recuperación (Estudio 12)\***

	VAXNEUVANCE (%) N = 177	Pevnar 13 (%) N = 175
<b>Reacciones Locales<sup>†</sup></b>		
Dolor <sup>‡</sup>		
Ninguna	54.8	56.6
Moderada	27.7	22.9
Grave	4.5	1.7
Hinchazón		
Ninguna	20.9	24.0
2.6 a 7.6 cm	10.2	12.0
>7.6 cm	0.0	0.6
Eritema		
Ninguna	19.2	21.1
2.6 a 7.6 cm	6.2	7.4



	VAXNEUVANCE (%) N = 177	Pprevnar 13 (%) N = 175
>7.6 cm	1.1	0.6
Endurecimiento		
Ninguna	6.8	14.9
2.6 a 7.6 cm	3.4	5.7
>7.6 cm	0.0	0.0
<b>Reacciones Sistémicas<sup>†‡</sup></b>		
Mialgia <sup>§</sup>		
Ninguna	23.7	16.6
Moderada	14.7	6.9
Grave	0.6	0.6
Fatiga <sup>§</sup>		
Ninguna	15.8	17.1
Moderada	6.2	5.7
Grave	2.8	0.6
Dolor de cabeza <sup>§</sup>		
Ninguna	11.9	13.7
Moderada	6.2	8.6
Grave	0.6	0.6
Somnolencia <sup>§</sup>		
Ninguna	2.8	2.9
Moderada	1.7	1.1
Grave	0.0	0.6
Irritabilidad <sup>§</sup>		
Ninguna	2.8	4.0
Moderada	0.6	0.6
Grave	0.0	0.0
Disminución del apetito <sup>§</sup>		
Ninguna	2.3	2.9
Moderada	0.6	1.7
Grave	0.0	0.0
Urticaria <sup>§</sup>		
Ninguna	1.1	1.1
Moderada	0.0	0.0
Grave	0.0	0.0
Fiebre <sup>¶#</sup>		
≥38.0 °C	4.0	1.7
≥38.0 °C a <39.0 °C	2.8	1.7
≥39.0 °C a <40.0 °C	1.1	0.0
≥40.0 °C	0.0	0.0

\* El Estudio 12 (NCT03885934) fue un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con comparador activo. La seguridad se monitoreó usando una Tarjeta de Informe de Vacunación (VRC) durante un máximo de 14 días después de la vacunación de cada dosis. La tabla presenta la evaluación final que realizaron los investigadores del estudio tras la revisión de la VRC 15 días después de la vacunación, para garantizar la coherencia con lo descrito en el protocolo.

† Para todos los participantes, las reacciones se solicitaron desde el Día 1 hasta el Día 14 después de la vacunación de cada dosis.

‡ Se solicitaron diferentes eventos adversos sistémicos para los participantes de 2 a <3 años que para los participantes de ≥3 a 17 años. Para los participantes <3 años de edad (VAXNEUVANCE N = 32, Pprevnar 13 N = 28), se descubrió una disminución del apetito, irritabilidad, somnolencia y urticaria desde el Día 1 hasta el Día 14 después de la vacunación. En el caso de los participantes ≥3 a 17 años de edad, se informó fatiga, dolor de cabeza, mialgia, artralgia y urticaria desde el Día 1 hasta el Día 14 después de la vacunación; no se informaron eventos de artralgia en los receptores de VAXNEUVANCE.

§ Moderado: definitivamente actúa como si algo estuviera mal; grave: muy angustiado o incapaz de realizar las actividades habituales.

¶ Solicitado desde el Día 1 hasta el Día 7 después de la vacunación de cada dosis.

# Los porcentajes reflejan la cantidad de participantes con información sobre su temperatura.

El porcentaje de participantes de 2 a <3 años de edad con mediciones de la temperatura rectal fue del 5.0 % y con mediciones de la temperatura axilar fue del 95.0 %.

El porcentaje de participantes de ≥3 a 17 años de edad con mediciones de la temperatura oral fue del 65.4 % y con mediciones de la temperatura axilar fue del 34.6 %.

N = Cantidad de participantes vacunados.

## Experiencia en Ensayos Clínicos en Adultos *Evaluación de la Seguridad en Estudios Clínicos*

La seguridad de VAXNEUVANCE se evaluó en 7 estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, que se realizaron en América, Europa y Asia Pacífico, en los cuales 5,630 adultos de 18 años de edad y mayores recibieron VAXNEUVANCE y 1,808 adultos recibieron Pprevnar 13. En los Estudios 1 al 3 (NCT03950622,

NCT03950856 y NCT03480763), un total de 3,032 adultos de 50 años de edad o más sin antecedentes de vacunación neumocócica recibieron VAXNEUVANCE y 1,154 participantes recibieron Pevnar 13. En el Estudio 4 (NCT03547167), adultos de 18 a 49 años de edad sin antecedentes de vacunación neumocócica, incluidas las personas con mayor riesgo de desarrollar enfermedad neumocócica, recibieron VAXNEUVANCE (N = 1,134) o Pevnar 13 (N = 378), seguido de PNEUMOVAX 23 seis meses después. En el Estudio 5 (NCT02573181), adultos de 65 años de edad o más que se vacunaron previamente con PNEUMOVAX 23 (al menos 1 año antes de participar en el estudio) recibieron VAXNEUVANCE (N = 127) o Pevnar 13 (N = 126). En el Estudio 6 (NCT03615482), adultos de 50 años de edad o más recibieron VAXNEUVANCE de forma concomitante con una vacuna contra la gripe estacional tetravalente inactivada (Fluarix Tetravalente; QIV) (Grupo 1, N = 600) o de forma no concomitante 30 días después de la QIV (Grupo 2, N = 585). En esta población del estudio, el 20.9 % de las personas tenía antecedentes de vacunación previa con PNEUMOVAX 23. En el Estudio 7 (NCT03480802), adultos infectados por el VIH de 18 años de edad o más recibieron VAXNEUVANCE (N = 152) o Pevnar 13 (N = 150), y dos meses después recibieron PNEUMOVAX 23.

Los estudios clínicos incluyeron adultos con afecciones médicas subyacentes estables (p. ej.; diabetes mellitus; nefropatías; cardiopatía crónica; enfermedad hepática crónica; enfermedad pulmonar crónica, incluido el asma) y/o factores de riesgo conductual (p. ej., tabaquismo, aumento del consumo de alcohol) que se sabe que aumentan el riesgo de enfermedad neumocócica. En general, la edad media de los participantes fue de 58 años y el 54.6 % eran mujeres. La distribución racial fue la siguiente: 72.3 % eran Blancos, 9.9 % eran Asiáticos, 8.1 % eran Indios Americanos o Nativos de Alaska, 7.4 % eran Negros o Afroamericanos y 18.1 % eran Hispanos o Latinos.

En todos los estudios, la seguridad se monitoreó usando una Tarjeta de Informe de Vacunación (VRC) durante un máximo de 14 días después de la vacunación. Los investigadores del estudio revisaron la VRC con los participantes 15 días después de la vacunación para garantizar la coherencia con lo descrito en el protocolo. Los análisis que se presentan en las Tablas 1 a la 3 a continuación reflejan la información basada en la evaluación final que realizaron los investigadores del estudio. Se solicitó el informe de la temperatura corporal tomada de manera oral y las reacciones adversas en el lugar de la inyección desde el Día 1 hasta el Día 5 después de la vacunación. Se solicitó el informe de las reacciones adversas sistémicas del Día 1 al Día 14 después de la vacunación. Se informaron eventos adversos no solicitados del Día 1 al Día 14 después de la vacunación.

La duración del período de seguimiento de seguridad para los eventos adversos graves posteriores a la vacunación con VAXNEUVANCE fue de 1 mes en el Estudio 5; 2 meses en el Estudio 7; 6 meses en los Estudios 1, 2, 4 y 6; y 12 meses en el Estudio 3.

#### *Reacciones Adversas Solicitadas*

El porcentaje de participantes que presentaron reacciones adversas solicitadas dentro de los 5 o 14 días posteriores a la administración de VAXNEUVANCE o Pevnar 13 en 3 estudios se muestra en las Tablas 6-8. La mayoría de las reacciones adversas solicitadas duraron  $\leq 3$  días.

**Tabla 6: Porcentaje de Participantes con Reacciones Adversas Solicitadas Locales y Sistémicas en Adultos de 50 Años de Edad o Más Sin Vacunación Antineumocócica Previa (Estudio 2)\***

	<b>VAXNEUVANCE (%)</b> <b>N = 2,103</b>	<b>Prevnar 13 (%)</b> <b>N = 230</b>
<b>Reacciones Locales<sup>†</sup></b>		
Dolor		
Ninguna	66.8	52.2
Grado 3 <sup>‡</sup>	0.9	0.0
Eritema		
Ninguna	10.9	9.6
>10 cm	0.6	0.4
Hinchazón		
Ninguna	15.4	14.3
>10 cm	0.2	0.0
<b>Reacciones Sistémicas<sup>§</sup></b>		
Fatiga		
Ninguna	21.5	22.2
Grado 3 <sup>‡</sup>	0.7	0.9
Dolor de Cabeza		
Ninguna	18.9	18.7
Grado 3 <sup>‡</sup>	0.8	0.0
Mialgia		
Ninguna	26.9	21.7
Grado 3 <sup>‡</sup>	0.4	0.0
Artralgia		
Ninguna	7.7	5.7
Grado 3 <sup>‡</sup>	0.2	0.0
Fiebre <sup>¶</sup>		
≥38.0 °C y <38.5 °C	0.6	0.4
≥38.5 °C y <39.0 °C	0.1	0.0
≥39.0 °C	0.0	0.0

\* El Estudio 2 (NCT03950856) fue un estudio aleatorizado (9:1), doble ciego, controlado con comparador activo, con homogeneidad entre lotes. La seguridad se monitoreó usando una Tarjeta de Informe de Vacunación (VRC) durante un máximo de 14 días después de la vacunación. La tabla presenta la evaluación final que realizaron los investigadores del estudio tras la revisión de la VRC 15 días después de la vacunación, para garantizar la coherencia con lo descrito en el protocolo.

<sup>†</sup> Solicitado desde el Día 1 hasta el Día 5 después de la vacunación.

<sup>‡</sup> Cualquier uso de narcóticos analgésicos o que impide la actividad diaria.

<sup>§</sup> Solicitado desde el Día 1 hasta el Día 14 después de la vacunación.

<sup>¶</sup> Los porcentajes se basan en la cantidad de participantes con información sobre su temperatura.

N = Cantidad de participantes vacunados.

**Tabla 7: Porcentaje de Participantes con Reacciones Adversas Solicitadas Locales y Sistémicas en Adultos de 18 a 49 Años de Edad Sin Vacunación Antineumocócica Previa, Con o Sin Factores de Riesgo para Desarrollar la Enfermedad Neumocócica (Estudio 4)\***

	<b>VAXNEUVANCE (%)</b> N = 1,134	<b>Pprevnar 13 (%)</b> N = 378
<b>Reacciones Locales<sup>†</sup></b>		
Dolor		
Ninguna	75.8	68.8
Grado 3 <sup>‡</sup>	1.1	1.6
Eritema		
Ninguna	15.1	14.0
>10 cm	0.5	0.3
Hinchazón		
Ninguna	21.7	22.2
>10 cm	0.4	0.5
<b>Reacciones Sistémicas<sup>§</sup></b>		
Fatiga		
Ninguna	34.3	36.8
Grado 3 <sup>‡</sup>	1.0	0.8
Dolor de Cabeza		
Ninguna	26.5	24.9
Grado 3 <sup>‡</sup>	0.8	0.5
Mialgia		
Ninguna	28.8	26.5
Grado 3 <sup>‡</sup>	0.3	0.5
Artralgia		
Ninguna	12.7	11.6
Grado 3 <sup>‡</sup>	0.4	0.0
Fiebre <sup>†¶</sup>		
≥38.0 °C y <38.5 °C	1.0	0.3
≥38.5 °C y <39.0 °C	0.3	0.0
≥39.0 °C	0.2	0.0

\* El Estudio 4 (NCT03547167) fue un estudio aleatorizado (3:1), doble ciego, descriptivo. La seguridad se monitoreó usando una Tarjeta de Informe de Vacunación (VRC) durante un máximo de 14 días después de la vacunación. La tabla presenta la evaluación final que realizaron los investigadores del estudio tras la revisión de la VRC 15 días después de la vacunación, para garantizar la coherencia con lo descrito en el protocolo.

<sup>†</sup> Solicitado desde el Día 1 hasta el Día 5 después de la vacunación.

<sup>‡</sup> Cualquier uso de narcóticos analgésicos o que impide la actividad diaria.

<sup>§</sup> Solicitado desde el Día 1 hasta el Día 14 después de la vacunación.

<sup>¶</sup> Los porcentajes se basan en la cantidad de participantes con información sobre su temperatura.

N = Cantidad de participantes vacunados.

**Tabla 8: Porcentaje de Participantes con Reacciones Adversas Solicitadas Locales y Sistémicas en Adultos de 65 Años de Edad o Más que Han Recibido la Vacuna Antineumocócica Previamente (Estudio 5)\***

	<b>VAXNEUVANCE (%)</b> <b>N = 127</b>	<b>Pevnar 13 (%)</b> <b>N = 126</b>
<b>Reacciones Locales<sup>†</sup></b>		
Dolor		
Ninguna	55.1	44.4
Grado 3 <sup>‡</sup>	0.8	0.0
Eritema		
Ninguna	7.9	7.1
>10 cm	0.8	0.0
Hinchazón		
Ninguna	14.2	6.3
>10 cm	0.0	0.0
<b>Reacciones Sistémicas<sup>§</sup></b>		
Fatiga		
Ninguna	18.1	19.0
Grado 3 <sup>‡</sup>	0.0	0.0
Dolor de Cabeza		
Ninguna	13.4	15.9
Grado 3 <sup>‡</sup>	0.0	0.0
Mialgia		
Ninguna	15.7	11.1
Grado 3 <sup>‡</sup>	0.8	0.0
Artralgia		
Ninguna	5.5	8.7
Grado 3 <sup>‡</sup>	0.0	0.0
Fiebre <sup>†¶</sup>		
≥38.0 °C y <38.5 °C	1.6	0.0
≥38.5 °C y <39.0 °C	0.0	0.0
≥39.0 °C	0.0	0.0

\* El Estudio 5 (NCT02573181) fue un estudio aleatorizado, doble ciego, descriptivo. La seguridad se monitoreó usando una Tarjeta de Informe de Vacunación (VRC) durante un máximo de 14 días después de la vacunación. La tabla presenta la evaluación final que realizaron los investigadores del estudio tras la revisión de la VRC 15 días después de la vacunación, para garantizar la coherencia con lo descrito en el protocolo.

<sup>†</sup> Solicitado desde el Día 1 hasta el Día 5 después de la vacunación.

<sup>‡</sup> Cualquier uso de narcóticos analgésicos o que impide la actividad diaria.

<sup>§</sup> Solicitado desde el Día 1 hasta el Día 14 después de la vacunación.

<sup>¶</sup> Los porcentajes se basan en la cantidad de participantes con información sobre su temperatura.

N = Cantidad de participantes vacunados.

#### *Reacciones Adversas No Solicitadas*

En todos los estudios, se informó que hasta el 2.8 % de los adultos vacunados con VAXNEUVANCE presentaron prurito en el lugar de la inyección.

#### *Eventos Adversos Graves*

En todos los estudios, entre los participantes de 18 años de edad o más que recibieron VAXNEUVANCE (excluidos aquellos que recibieron QIV de forma concomitante; N = 5,030) o Pevnar 13 (N = 1,808), se informaron eventos adversos graves dentro de los 30 días posteriores a la vacunación en el 0.4 % de los participantes que recibieron VAXNEUVANCE y en el 0.7 % de los participantes que recibieron Pevnar 13. En un subgrupo de estos estudios, entre los participantes que recibieron VAXNEUVANCE (N = 4,751) y Pevnar 13 (N = 1,532), se informaron eventos adversos graves dentro de los 6 meses posteriores a la vacunación en el 2.5 % de los participantes que recibieron VAXNEUVANCE y en el 2.4 % de los que recibieron Pevnar 13.

No hubo tendencias notables ni desequilibrios numéricos entre los grupos de vacunación para categorías específicas de eventos adversos graves que sugirieran que existe una relación causal con VAXNEUVANCE.

### *Seguridad con la Administración Concomitante de la Vacuna Contra la Gripe*

El perfil de seguridad fue similar cuando se administró VAXNEUVANCE con o sin la vacuna contra la gripe tetravalente inactivada.

## **8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **8.1 Embarazo**

#### Resumen de Riesgos

Todos los embarazos tienen un riesgo por antecedentes de defectos congénitos, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo estimado de referencia de defectos congénitos mayores y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

No existen estudios adecuados ni bien controlados sobre VAXNEUVANCE en los que hayan participado mujeres embarazadas. Los datos disponibles sobre la administración de VAXNEUVANCE a mujeres embarazadas no son suficientes para informar los riesgos asociados con la vacuna durante el embarazo.

Se han realizado estudios de toxicidad en el desarrollo en ratas hembra a las que se les administró una dosis para humanos de VAXNEUVANCE en cuatro ocasiones: dos veces antes del apareamiento, una vez durante la gestación y una vez durante la lactancia. Estos estudios no revelaron ninguna evidencia de daño fetal causado por VAXNEUVANCE [*consulte Datos en Animales a continuación*].

#### Datos

##### *Datos en Animales*

Se han realizado estudios de toxicidad en el desarrollo en ratas hembra. En estos estudios, las ratas hembra recibieron una dosis para humanos de VAXNEUVANCE mediante inyección intramuscular el día 28 y el día 7 antes del apareamiento, el día 6 de gestación y el día 7 de lactancia. No se observaron variaciones ni malformaciones fetales relacionadas con la vacuna. No se observaron efectos adversos en el peso de las crías hasta el día 21 posterior al parto.

### **8.2 Lactancia**

#### Resumen de Riesgos

No hay datos disponibles en humanos para evaluar el impacto que tiene VAXNEUVANCE en la producción de leche, su presencia en la leche materna o sus efectos en los niños alimentados con leche materna. Deben considerarse los beneficios del amamantamiento en el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de recibir VAXNEUVANCE y cualquier efecto adverso posible en el niño amamantado provocado por VAXNEUVANCE o la condición materna subyacente. En el caso de las vacunas preventivas, la condición subyacente es la susceptibilidad a la enfermedad prevenida por la vacuna.

### **8.4 Uso Pediátrico**

Se han establecido la seguridad y efectividad de VAXNEUVANCE en personas de 6 semanas a 17 años de edad [*consulte Reacciones Adversas (6.1) y Estudios Clínicos (14.1)*]. No se ha determinado la seguridad y la efectividad de VAXNEUVANCE en personas menores de 6 semanas de edad.

### **8.5 Uso Geriátrico**

De las 4,389 personas de 50 años o más que recibieron VAXNEUVANCE, 2,478 (56.5 %) tenían 65 años o más y 479 (10.9 %) tenían 75 años o más [*consulte Reacciones Adversas (6.1) y Estudios Clínicos (14.1)*]. En general, no hubo diferencias clínicamente significativas en el perfil de seguridad o las respuestas inmunes observadas en personas mayores (de 65 a 74 años y de 75 años de edad o más) en comparación con personas más jóvenes.

### **8.6 Personas con Mayor Riesgo de Contraer la Enfermedad Neumocócica**

#### Bebés Prematuros

Se evaluó la seguridad y la inmunogenicidad de VAXNEUVANCE en bebés prematuros (<37 semanas de gestación al nacer) que fueron aleatorizados para recibir una serie completa de 4 dosis de VAXNEUVANCE (N = 142) o Prevnar 13 (N = 144) dentro del Estudio 8, Estudio 9 y Estudio 10. Los participantes en estos estudios pueden haber recibido vacunas concomitantes autorizadas en los EE. UU. o sin autorización en los EE. UU. de acuerdo con el cronograma local recomendado. En análisis

descriptivos, las respuestas de inmunoglobulina G (IgG) específica del serotipo y actividad opsonofagocítica (OPA) 30 días después de la dosis 3, antes de la dosis 4 y 30 días después de la dosis 4 fueron numéricamente similares entre los grupos de vacunación para los 13 serotipos compartidos y superiores en VAXNEUVANCE para los 2 serotipos únicos. El perfil de seguridad de VAXNEUVANCE fue similar al perfil de seguridad de Pevnar 13. Además, las respuestas inmunes y el perfil de seguridad en bebés prematuros que recibieron una serie de 4 dosis de VAXNEUVANCE fueron similares a los observados en bebés a término en estos estudios. No se ha establecido la efectividad de VAXNEUVANCE en bebés prematuros.

#### Niños con Enfermedad de Células Falciformes

En un estudio descriptivo, doble ciego (Estudio 13, NCT03731182), se evaluaron la seguridad y la inmunogenicidad de VAXNEUVANCE en niños de 5 a 17 años de edad con enfermedad de células falciformes. Los participantes fueron aleatorizados 2:1 para recibir una dosis única de VAXNEUVANCE (N = 70) o Pevnar 13 (N = 34). Las respuestas inmunes se evaluaron mediante las GMC de IgG específicas del serotipo y los GMT de OPA a los 30 días después de la vacunación para los 15 serotipos que contiene VAXNEUVANCE. Para todos los serotipos de la vacuna incluidos en VAXNEUVANCE, las GMC de IgG específicas del serotipo y los GMT de OPA fueron más altos después de la vacunación en comparación con antes de la vacunación. Las GMC de IgG y los GMT de OPA fueron numéricamente similares entre los dos grupos de vacunación para los 13 serotipos compartidos y superiores en VAXNEUVANCE para los serotipos 22F y 33F. El perfil de seguridad de VAXNEUVANCE fue similar al perfil de seguridad de Pevnar 13. No se ha establecido la efectividad de VAXNEUVANCE en niños con enfermedad de células falciformes.

#### Personas con Infección por VIH

##### Niños con Infección por VIH

0,000En un estudio descriptivo, doble ciego (Estudio 14, NCT03921424), se evaluó la seguridad y la inmunogenicidad de VAXNEUVANCE en niños de 6 a 17 años infectados por el VIH con un recuento de células T CD4+  $\geq 200$  células por microlitro y un valor de ARN del VIH presente en plasma  $< 50\,000$  copias/ml. Los participantes fueron aleatorizados para recibir una dosis única de VAXNEUVANCE (N = 203) o Pevnar 13 (N = 204), seguido de PNEUMOVAX 23 dos meses después. Para todos los serotipos de la vacuna incluidos en VAXNEUVANCE, las GMC de IgG específicas del serotipo y los GMT de OPA fueron más altos después de la vacunación en comparación con antes de la vacunación. Las GMC de IgG específicas del serotipo y los GMT de OPA fueron numéricamente similares para los 13 serotipos compartidos y superiores para los 2 serotipos únicos (22F y 33F) en los 30 días posteriores a la vacunación con VAXNEUVANCE o Pevnar 13 y fueron numéricamente similares para los 15 serotipos que contiene VAXNEUVANCE en los 30 días posteriores a la vacunación posterior con PNEUMOVAX 23. El perfil de seguridad de VAXNEUVANCE fue similar al perfil de seguridad de Pevnar 13. No se ha establecido la efectividad de VAXNEUVANCE en niños infectados por el VIH.

##### Adultos con Infección por VIH

En un estudio descriptivo a doble ciego (Estudio 7), se evaluó la seguridad y la inmunogenicidad de VAXNEUVANCE en adultos de 18 años o más infectados por el VIH sin vacunación antineumocócica previa, con un recuento de células T CD4+  $\geq 50$  células por microlitro y un valor de ARN del VIH presente en plasma  $< 50\,000$  copias/ml. Los participantes fueron aleatorizados para recibir VAXNEUVANCE (N = 152) o Pevnar 13 (N = 150), seguido de PNEUMOVAX 23 dos meses después [consulte *Reacciones Adversas (6.1)*]. Las medias geométricas de los títulos (GMT) de anticuerpos de la actividad opsonofagocítica antineumocócica (OPA) fue más alta después de la administración de VAXNEUVANCE, en comparación con antes de la vacunación, para los 15 serotipos que contiene VAXNEUVANCE. Después de la administración secuencial con PNEUMOVAX 23, los GMT de OPA observados 30 días después de la vacunación con PNEUMOVAX 23 fueron numéricamente similares entre los dos grupos de vacunación para los 15 serotipos que contiene VAXNEUVANCE. El perfil de seguridad de VAXNEUVANCE fue similar

al perfil de seguridad de Prevnar 13. No se ha establecido la efectividad de VAXNEUVANCE en adultos infectados por el VIH.

## 11 DESCRIPCIÓN

VAXNEUVANCE (Pneumococcal 15-valent Conjugate Vaccine) es una suspensión estéril de polisacáridos capsulares purificados de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae* conjugados individualmente con la proteína CRM<sub>197</sub>. Cada polisacárido capsular de neumococo se activa mediante oxidación del metaperyodato de sodio y luego se conjuga de manera individual con la proteína transportadora CRM<sub>197</sub> mediante la aminación reductora. CRM<sub>197</sub> es una variante no tóxica de la toxina diftérica (originada a partir de *Corynebacterium diphtheriae* C7) expresada de manera recombinante en *Pseudomonas fluorescens*.

Cada uno de los quince serotipos se produce de manera independiente utilizando los mismos pasos de producción con ligeras variaciones en función de las diferencias en las cepas, polisacáridos y propiedades del proceso. Cada serotipo de *S. pneumoniae* se cultiva en medios que contienen extracto de levadura, dextrosa, sales y peptona de soya. Cada polisacárido se purifica mediante una serie de métodos químicos y físicos. Luego, cada polisacárido se activa químicamente y se conjuga con la proteína transportadora CRM<sub>197</sub> para formar cada glicoconjugado. La CRM<sub>197</sub> se aísla de los cultivos desarrollados en un medio salino definido químicamente a base de glicerol y purificado por cromatografía y ultrafiltración. La vacuna final se prepara mezclando los quince glicoconjugados con el adyuvante de fosfato de aluminio en un solución amortiguadora final que contiene histidina, polisorbato 20 y cloruro de sodio.

Cada dosis de 0.5 ml contiene 2.0 mcg de cada uno de los serotipos polisacáridos de *S. pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F; y 4.0 mcg del serotipo 6B del polisacárido; 30 mcg de proteína transportadora CRM<sub>197</sub>; 1.55 mg de L-histidina; 1 mg de polisorbato 20; 4.50 mcg de cloruro de sodio; y 125 mcg de aluminio como adyuvante de fosfato de aluminio. VAXNEUVANCE no contiene ningún conservante.

La tapa y el tapón del émbolo de la jeringa precargada no están hechos de látex de caucho natural.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de Acción

La protección contra la enfermedad invasiva es conferida principalmente por los anticuerpos (Inmunoglobulina G [IgG] dirigida contra los polisacáridos capsulares) y la actividad opsonofagocítica (OPA) contra *S. pneumoniae*. VAXNEUVANCE induce anticuerpos IgG y OPA contra los serotipos contenidos en la vacuna.

## 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### 13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad

VAXNEUVANCE no se ha evaluado para determinar el potencial carcinogénico o mutagénico o el deterioro de la fertilidad en animales macho. La administración de VAXNEUVANCE a ratas hembra no tuvo ningún efecto en la fertilidad [consulte *Uso en Poblaciones Específicas* (8.1)].

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Las respuestas inmunes provocadas por VAXNEUVANCE y Prevnar 13 en niños se midieron mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia neumocócica (Pn ECL) para la IgG total y un ensayo opsonofagocítico múltiple (MOPA) para la eliminación opsonofagocítica de los 15 serotipos neumocócicos contenidos en VAXNEUVANCE después de la dosis 3, antes de la dosis 4 y después de la dosis 4. En el caso de los niños, se ha utilizado un nivel de anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG) específica del serotipo correspondiente a  $\geq 0.35$  mcg/ml utilizando el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) de la OMS como valor umbral para la evaluación clínica de las vacunas antineumocócicas conjugadas. Las respuestas inmunes provocadas por VAXNEUVANCE y Prevnar 13 en adultos se midieron mediante análisis MOPA y Pn ECL para los 15 serotipos neumocócicos que contiene VAXNEUVANCE antes y después de la vacunación.



## 14.1 Ensayos Clínicos en Niños

### Niños que Recibieron una Serie de 4 Dosis

En un estudio doble ciego, controlado con comparador activo (Estudio 8), los participantes fueron aleatorizados para recibir VAXNEUVANCE (N = 860) o Prevnar 13 (N = 860) en una serie de 4 dosis; las primeras 3 dosis se administraron a bebés a los 2, 4 y 6 meses de edad y la cuarta dosis se administró a niños de 12 a 15 meses de edad. Pentacel (participantes estadounidenses) o una vacuna DTaP-IPV-Hib no autorizada en los EE. UU. (participantes no estadounidenses), RECOMBIVAX HB y RotaTeq se administraron de forma concomitante con cada una de las 3 dosis para bebés. VAQTA, M-M-R II, VARIVAX e Hiberix se administraron de forma concomitante con la cuarta dosis. [Consulte las secciones Reacciones adversas (6.1) y Estudios Clínicos (14.3)].

El Estudio 8 evaluó las tasas de respuesta de IgG específicas del serotipo, las concentraciones medias geométricas (GMC) de IgG y los títulos medios geométricos (GMT) de actividad opsonofagocítica (OPA), para los 15 serotipos contenidos en VAXNEUVANCE. A los 30 días después de la dosis 3, VAXNEUVANCE fue no inferior a Prevnar 13 para los 13 serotipos compartidos, según lo evaluado en la proporción de participantes que cumplieron con el valor umbral de IgG específico del serotipo de  $\geq 0.35$  mcg/ml (tasa de respuesta). VAXNEUVANCE fue no inferior para los 2 serotipos únicos de la vacuna, según lo evaluado por las tasas de respuesta de IgG para los serotipos 22F y 33F en comparación con la tasa de respuesta para el serotipo 6B (la tasa de respuesta más baja para cualquiera de los serotipos compartidos en Prevnar 13 entre los participantes de los EE. UU., excluido el serotipo 3) 30 días después de la dosis 3 (Tabla 9).

**Tabla 9: Proporciones de Participantes de los EE. UU. con Tasas de Respuesta de IgG  $\geq 0.35$  mcg/ml a los 30 Días Después de la Dosis 3 en Bebés a los que se les Administró VAXNEUVANCE a los 2, 4 y 6 Meses de Edad (Estudio 8)**

Serotipo Neumocócico	VAXNEUVANCE (N = 452 a 455)	Prevnar 13 (N = 426 a 430)	Diferencia de Puntos Porcentuales (VAXNEUVANCE - Prevnar 13) (CI del 95 %)* †
	Respuesta Observada Porcentaje	Respuesta Observada Porcentaje	
Serotipo			
1	93.8	98.6	-4.8 (-7.5, -2.4)
3	93.1	74.0	19.1 (14.4, 24.0)
4	94.7	98.1	-3.4 (-6.1, -1.0)
5	93.4	96.0	-2.6 (-5.7, 0.3)
6A	92.7	99.3	-6.6 (-9.4, -4.2)
6B	86.7	89.9	-3.2 (-7.5, 1.1)
7F	98.7	100.0	-1.3 (-2.9, -0.4)
9V	96.7	97.2	-0.5 (-2.9, 1.9)
14	97.8	98.1	-0.3 (-2.4, 1.7)
18C	96.2	98.1	-1.9 (-4.3, 0.3)
19A	97.4	99.8	-2.4 (-4.3, -1.0)
19F	98.5	100.0	-1.5 (-3.2, -0.6)
23F	89.8	91.4	-1.5 (-5.4, 2.4)
Serotipos Adicionales			
22F	98.0	‡	8.1 (5.1, 11.5)
33F	84.8	‡	-5.1 (-9.5, -0.7)

\* Los CI se basan en el método de Miettinen y Nurminen.

† Una conclusión de no inferioridad de VAXNEUVANCE con respecto a Prevnar 13 se basa en el límite inferior del CI bilateral del 95 % para la diferencia en porcentajes (VAXNEUVANCE - Prevnar 13) de  $> -10$  puntos porcentuales.

‡ Una conclusión de no inferioridad de VAXNEUVANCE con respecto a Prevnar 13 se basa en la comparación de la tasa de respuesta para los 2 serotipos adicionales con el serotipo de Prevnar 13 con menor respuesta (serotipo 6B), excluido el serotipo 3.

n = Cantidad de participantes que contribuye al análisis.

CI = Intervalo de confianza; IgG = Inmunoglobulina G.

A los 30 días después de la dosis 3, las GMC de IgG específicas del serotipo en el grupo de VAXNEUVANCE fueron no inferiores a Pevnar 13 para 12 de los 13 serotipos compartidos, excepto para el serotipo 6A. La respuesta de IgG al serotipo 6A omitió el criterio de no inferioridad especificado previamente por un margen pequeño (el límite inferior del CI bilateral del 95 % para la proporción de GMC [VAXNEUVANCE/Pevnar 13] y fue de 0.48 frente a >0.5). VAXNEUVANCE fue no inferior a Pevnar 13 para los 2 serotipos únicos, según lo evaluado por las GMC de IgG específicas del serotipo para los serotipos 22F y 33F en comparación con las GMC de IgG para el serotipo 4 (la GMC de IgG más baja para cualquiera de los serotipos compartidos en Pevnar 13 entre los participantes de los EE. UU., excluido el serotipo 3) (Tabla 10).

**Tabla 10: GMC de IgG Específicas del Serotipo a los 30 Días Después de la Dosis 3 en Bebés Estadounidenses a los que se les Administró VAXNEUVANCE a los 2, 4 y 6 Meses de Edad (Estudio 8)**

Serotipo Neumocócico	VAXNEUVANCE (N = 452 a 455)	Pevnar 13 (N = 426 a 430)	Proporción de GMC* (VAXNEUVANCE/Pevnar 13) (CI del 95 %)* †
	GMC	GMC	
Serotipo			
1	1.02	1.54	0.66 (0.61, 0.73)
3	0.96	0.56	1.70 (1.54, 1.86)
4	1.07	1.11	0.97 (0.89, 1.06)
5	1.29	1.69	0.76 (0.68, 0.85)
6A	1.33	2.48	0.53 (0.48, 0.60)
6B	1.42	1.58	0.90 (0.76, 1.06)
7F	2.17	2.83	0.77 (0.70, 0.84)
9V	1.47	1.48	1.00 (0.90, 1.10)
14	4.17	5.57	0.75 (0.66, 0.85)
18C	1.29	1.55	0.83 (0.76, 0.91)
19A	1.39	1.88	0.74 (0.67, 0.82)
19F	1.82	2.33	0.78 (0.72, 0.85)
23F	1.09	1.23	0.89 (0.79, 1.01)
Serotipos Adicionales			
22F	4.01	‡	3.63 (3.26, 4.04)
33F	1.38	‡	1.25 (1.09, 1.44)

\* La proporción de GMC y el CI se calculan utilizando la distribución t con la estimación de varianza de un modelo lineal específico del serotipo mediante el uso de concentraciones de anticuerpos naturales transformados logarítmicamente como respuesta y un único término para el grupo de vacunación.

† Una conclusión de no inferioridad de VAXNEUVANCE con respecto a Pevnar 13 se basa en el límite inferior del CI bilateral del 95 % para la proporción de GMC (VAXNEUVANCE - Pevnar 13) de >0.5.

‡ Una conclusión de no inferioridad de VAXNEUVANCE con respecto a Pevnar 13 se basa en la comparación de GMC para los 2 serotipos adicionales con el serotipo de Pevnar 13 con menor respuesta (serotipo 4), excluido el serotipo 3.

n = Cantidad de participantes que contribuye al análisis.

CI = Intervalo de confianza; GMC = Concentración media geométrica (mcg/ml); IgG = Inmunoglobulina G.

A los 30 días después de la dosis 4, las GMC de IgG específicas del serotipo para VAXNEUVANCE fueron no inferiores a Pevnar 13 para los 13 serotipos compartidos (el límite inferior del CI bilateral del 95 % para la proporción de GMC [VAXNEUVANCE/Pevnar 13] siendo >0.5) y para los 2 serotipos únicos 22F y 33F, según la evaluación de las GMC de IgG para los serotipos 22F y 33F en comparación con las GMC de IgG para el serotipo 4 (la GMC de IgG más baja para cualquiera de los serotipos compartidos en Pevnar 13 entre los participantes estadounidenses, sin incluir el serotipo 3) (Tabla 11).

**Tabla 11: GMC de IgG Específicas del Serotipo a los 30 Días Después de la Dosis 4 en Bebés Estadounidenses a los que se les Administró VAXNEUVANCE a los 2, 4, 6 y 12 Meses hasta los 15 Meses de Edad (Estudio 8)**

Serotipo Neumocócico	VAXNEUVANCE (N = 466 a 470)	Pprevnar 13 (N = 443 a 447)	Proporción de GMC* (VAXNEUVANCE/Pprevnar 13) (CI del 95 %)* †
	GMC	GMC	
Serotipo			
1	1.21	1.82	0.66 (0.60, 0.73)
3	0.91	0.63	1.43 (1.30, 1.57)
4	1.07	1.42	0.76 (0.68, 0.84)
5	2.21	3.47	0.64 (0.57, 0.71)
6A	3.56	5.93	0.60 (0.54, 0.67)
6B	4.70	6.07	0.77 (0.69, 0.87)
7F	3.22	4.65	0.69 (0.62, 0.77)
9V	2.18	2.86	0.76 (0.69, 0.84)
14	5.09	6.21	0.82 (0.72, 0.93)
18C	2.37	2.59	0.92 (0.82, 1.02)
19A	3.86	4.93	0.78 (0.71, 0.86)
19F	3.32	4.02	0.83 (0.75, 0.91)
23F	1.85	2.88	0.64 (0.57, 0.72)
Serotipos Adicionales			
22F	6.76	‡	4.77 (4.28, 5.32)
33F	3.80	‡	2.68 (2.40, 3.00)

\* Las proporciones de GMC y los CI se calculan utilizando la distribución t con la estimación de varianza de un modelo lineal específico del serotipo mediante el uso de concentraciones de anticuerpos naturales transformados logarítmicamente como respuesta y un único término para el grupo de vacunación.

† Una conclusión de no inferioridad de VAXNEUVANCE con respecto a Pprevnar 13 se basa en el límite inferior del CI bilateral del 95 % para la proporción de GMC (VAXNEUVANCE - Pprevnar 13) de >0.5.

‡ Una conclusión de no inferioridad de VAXNEUVANCE con respecto a Pprevnar 13 se basa en la comparación de GMC para los 2 serotipos adicionales con el serotipo de Pprevnar 13 con menor respuesta (serotipo 4), excluido el serotipo 3.

n = Cantidad de participantes que contribuye al análisis.

CI = Intervalo de confianza; GMC = Concentración media geométrica (mcg/ml); IgG = Inmunoglobulina G.

Además, las tasas de respuesta de IgG y las GMC de IgG 30 días después de la dosis 3 y las GMC de IgG 30 días después de la dosis 4 fueron estadística y significativamente mayores para VAXNEUVANCE en comparación con Pprevnar 13 para el serotipo 3 y los 2 serotipos únicos (22F, 33F).

Los GMT de OPA específicos del serotipo y las tasas de respuesta 30 días después de la dosis 3 y los GMT de OPA 30 días después de la dosis 4 se evaluaron de manera descriptiva en un subconjunto de participantes en el Estudio 8. Los GMT de OPA específicos del serotipo y las tasas de respuesta fueron numéricamente similares entre los grupos para los 13 serotipos compartidos y superiores en el grupo de VAXNEUVANCE para los 2 serotipos únicos.

#### Niños que Recibieron VAXNEUVANCE para Completar una Serie de 4 Dosis Iniciada con Pprevnar 13

En un estudio descriptivo, doble ciego, controlado con comparador activo (Estudio 9), los participantes fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1:1:1 a uno de cinco grupos de vacunación. Dos grupos de vacunación recibieron una serie de 4 dosis compuesta enteramente por VAXNEUVANCE (N = 180) o Pprevnar 13 (N = 179). Los 3 grupos del estudio restantes recibieron 1, 2 o 3 dosis de Pprevnar 13 seguidas de VAXNEUVANCE para completar la serie de 4 dosis (N = 180, 180 y 181, respectivamente). Los participantes también recibieron otras vacunas pediátricas de forma concomitante [consulte *Reacciones Adversas (6.1)* y *Estudios Clínicos (14.3)*]. Las GMC de IgG específicas del serotipo para los 13 serotipos compartidos 30 días después de la dosis 4 fueron numéricamente similares para los participantes que completaron la serie de vacunación con VAXNEUVANCE en comparación con los participantes que recibieron una serie completa con Pprevnar 13.

### Niños y Adolescentes que Recibieron la Vacuna de Recuperación

En un estudio descriptivo, doble ciego, controlado con comparador activo (Estudio 12), los participantes fueron inscritos en tres cohortes etarias (7 a 11 meses de edad, 12 a 23 meses de edad y 2 a 17 años de edad) y aleatorizados para recibir VAXNEUVANCE (N = 303) o Pevnar 13 (N = 303). Los niños de las dos cohortes de menor edad no habían recibido la vacuna antineumocócica en el momento de la inscripción. Los niños de la cohorte de mayor edad (de 2 a 17 años de edad) no habían recibido la vacuna antineumocócica previamente, no habían recibido la vacuna por completo o habían completado un régimen de administración de dosis con una vacuna antineumocócica conjugada de menor valencia (excluyendo Pevnar 13). Los participantes que no habían recibido la vacuna antineumocócica en el momento de la inscripción recibieron de 1 a 3 dosis de VAXNEUVANCE o Pevnar 13, según la edad al momento de la inscripción y de acuerdo con el cronograma que se muestra en la Tabla 1. Todos los participantes de 2 a 17 años de edad recibieron una dosis de VAXNEUVANCE. La vacunación de compensación con VAXNEUVANCE provocó respuestas inmunes, según lo evaluado por las GMC de IgG específicas del serotipo 30 días después de la última dosis de la vacuna, en niños de 7 meses a 17 años de edad que fueron numéricamente similares a Pevnar 13 para los serotipos compartidos y superiores a Pevnar 13 para los serotipos únicos 22F y 33F. Dentro de cada cohorte etaria, las GMC de IgG específicas del serotipo 30 días después de la última dosis de la vacuna fueron numéricamente similares entre los grupos de vacunación para los 13 serotipos compartidos y superiores en VAXNEUVANCE para los 2 serotipos únicos.

### **14.2 Ensayos Clínicos en Adultos Sin Vacunación Antineumocócica Previa**

#### Estudio 1

El estudio 1 evaluó las respuestas de la actividad opsonofagocítica (OPA) específica para cada uno de los 15 serotipos que contiene VAXNEUVANCE 30 días después de la vacunación en un estudio doble ciego, controlado con comparador activo, en el que se inscribieron participantes de 50 años de edad o más sin vacunación antineumocócica previa. Los participantes fueron aleatorizados para recibir VAXNEUVANCE (N = 604) o Pevnar 13 (N = 601) en centros de EE. UU., Canadá, España, Taiwán y Japón. La edad media de los participantes fue de 66 años y el 57.3 % eran mujeres. La distribución racial fue la siguiente: 67.7 % eran Blancos, 25.1 % eran Asiáticos, 6.1 % eran Negros o Afroamericanos y 22.0 % eran Hispanos o Latinos.

La Tabla 12 resume las medias geométricas de los títulos de anticuerpos (GMT) de la OPA 30 días después de la vacunación para los 15 serotipos que contiene VAXNEUVANCE. El estudio demostró que VAXNEUVANCE es similar a Pevnar 13 para los 13 serotipos compartidos e induce unas GMT de la OPA significativamente mayores desde el punto de vista estadístico en comparación con Pevnar 13 para el serotipo compartido 3 y para los 2 serotipos únicos (22F, 33F).

**Tabla 12: GMT de la OPA Específica del Serotipo en Adultos de 50 Años de Edad o Más Sin Vacunación Antineumocócica Previa (Estudio 1)**

Neumocócica Serotipo	VAXNEUVANCE (N = 602)		Pevnar 13 (N = 600)		índice de la GMT* (VAXNEUVANCE/Pevnar 13) (IC del 95 %)*
	n	GMT*	n	GMT*	
Serotipo <sup>†</sup>					
1	598	257	598	321	0.80 (0.66, 0.97)
3 <sup>‡</sup>	598	215	598	133	1.62 (1.40, 1.87)
4	598	1109	598	1633	0.68 (0.57, 0.80)
5	598	445	598	560	0.79 (0.64, 0.98)
6A	596	5371	596	5276	1.02 (0.85, 1.22)
6B	598	3984	598	3179	1.25 (1.04, 1.51)
7F	596	4575	596	5830	0.78 (0.68, 0.90)
9V	598	1809	597	2193	0.83 (0.71, 0.96)
14	598	1976	598	2619	0.75 (0.64, 0.89)
18C	598	2749	598	2552	1.08 (0.91, 1.27)
19A	598	3177	597	3921	0.81 (0.70, 0.94)
19F	598	1688	598	1884	0.90 (0.77, 1.04)
23F	598	2029	598	1723	1.18 (0.96, 1.44)
Serotipos adicionales <sup>§</sup>					
22F	594	2381	585	73	32.52 (25.87, 40.88)
33F	598	8010	597	1114	7.19 (6.13, 8.43)

\* Las GMT, el índice de la GMT y el IC del 95 % se calculan a partir de un modelo de análisis de datos longitudinales con restricciones (cLDA).

<sup>†</sup> Se cumplió la no inferioridad para los 13 serotipos compartidos si el límite inferior del IC del 95 % para el índice de la GMT (VAXNEUVANCE/Pevnar 13) fue >0.5.

<sup>‡</sup> La GMT de la OPA significativamente mayor desde el punto de vista estadístico para el serotipo 3 se basó en el límite inferior del IC del 95 % para el índice de GMT estimado (VAXNEUVANCE/Pevnar 13) >1.2.

<sup>§</sup> Las GMT de la OPA significativamente mayor desde el punto de vista estadístico para los serotipos 22F y 33F se basaron en el límite inferior del IC del 95 % para el índice de GMT estimado (VAXNEUVANCE/Pevnar 13) >2.0.

N = Cantidad de participantes aleatorizados y vacunados; n = Cantidad de participantes que contribuyeron al análisis y que tuvieron al menos una medición de OPA antes de la dosis (VAXNEUVANCE, n = 537-597; Pevnar 13, n = 545-595) o medición de OPA después de la dosis (VAXNEUVANCE, n = 568-580; Pevnar 13, n = 528-574).

IC = intervalo de confianza; cLDA = análisis de datos longitudinales con restricciones; GMT = media geométrica del título; OPA = actividad opsonofagocítica.

### Estudio 3

En un estudio descriptivo, doble ciego, controlado con comparador activo (Estudio 3), se aleatorizó a adultos de 50 años de edad o más sin vacunación antineumocócica previa para recibir VAXNEUVANCE (N = 327) o Pevnar 13 (N = 325), seguido de PNEUMOVAX 23 un año después.

Después de la vacunación con PNEUMOVAX 23, las GMT de la OPA fueron numéricamente similares entre los dos grupos de vacunación para los 15 serotipos que contiene VAXNEUVANCE.

### Estudio 4

En un estudio descriptivo, doble ciego (Estudio 4), adultos de 18 a 49 años de edad, incluidas las personas con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad neumocócica, fueron aleatorizados para recibir VAXNEUVANCE (N = 1,135) o Pevnar 13 (N = 380), seguido de PNEUMOVAX 23 seis meses después [consulte *Reacciones Adversas (6.1)*]. Entre las personas que recibieron VAXNEUVANCE, 620 participantes tenían un factor de riesgo y 228 participantes tenían dos o más factores de riesgo de la enfermedad neumocócica.

La Tabla 13 presenta las GMT de la OPA en la población general del estudio para cada uno de los 15 serotipos 30 días después de la vacunación con VAXNEUVANCE o Pevnar 13.

**Tabla 13: GMT de la OPA Específica del Serotipo en Adultos de 18 a 49 Años de Edad Sin Vacunación Antineumocócica Previa, Con o Sin Factores de Riesgo de la Enfermedad Neumocócica (Estudio 4)**

Neumocócica Serotipo	VAXNEUVANCE (N = 1,133)			Pevnar 13 (N = 379)		
	n	GMT observada	IC del 95 %*	n	GMT observada	IC del 95 %*
Serotipo						
1	1004	267	(242, 295)	337	267	(220, 324)
3	990	198	(184, 214)	336	150	(129, 173)
4	1001	1401	(1294, 1517)	338	2568	(2268, 2908)
5	1003	560	(508, 618)	339	731	(613, 873)
6A	994	12763	(11772, 13838)	333	11313	(9739, 13141)
6B	999	10164	(9486, 10891)	338	6958	(5987, 8086)
7F	1004	5725	(5382, 6090)	338	7583	(6762, 8503)
9V	1000	3353	(3132, 3590)	339	3969	(3541, 4449)
14	1001	5245	(4860, 5660)	339	5863	(5191, 6623)
18C	999	5695	(5314, 6103)	339	3050	(2685, 3465)
19A	1001	5335	(4985, 5710)	339	5884	(5221, 6632)
19F	1003	3253	(3051, 3468)	339	3272	(2949, 3631)
23F	1001	4828	(4443, 5247)	337	3876	(3323, 4521)
Serotipos Adicionales						
22F	991	3939	(3654, 4246)	317	291	(221, 383)
33F	999	11734	(10917, 12612)	334	2181	(1826, 2606)

\* Los IC del 95 % dentro del grupo se obtienen potenciando los IC de la media de los valores logarítmicos naturales basados en la distribución t.

N = Cantidad de participantes aleatorizados y vacunados; n = Cantidad de participantes que contribuyeron al análisis.

IC= intervalo de confianza; GMT = media geométrica del título; OPA = actividad opsonofagocítica.

Después de la vacunación con PNEUMOVAX 23, las GMT de la OPA para los 15 serotipos que contiene VAXNEUVANCE fueron numéricamente similares entre los sujetos que habían recibido VAXNEUVANCE o Pevnar 13 para la primera vacunación.

### 14.3 Administración Concomitante de la Vacuna

#### Niños

En el Estudio 8, se evaluó la administración concomitante de Pentacel con cada una de las 3 dosis en bebés de VAXNEUVANCE (N = 598) o Pevnar 13 (N = 601) 30 días después de la tercera dosis; la administración concomitante de dosis únicas de VAQTA, M-M-R II, VARIVAX e Hiberix con la cuarta dosis de VAXNEUVANCE o Pevnar 13 se evaluó 30 días después de la vacunación. No hubo evidencia de que VAXNEUVANCE, en comparación con Pevnar 13, interfiriera con las respuestas inmunes a estas vacunas administradas de forma concomitante. No se evaluaron las respuestas inmunes a los antígenos en Pentacel después de completar la serie de 4 dosis.

En el Estudio 9, se evaluó la administración concomitante de RECOMBIVAX HB con VAXNEUVANCE (N = 124) o Pevnar 13 (N = 266) 30 días después de la tercera dosis de la vacuna antineumocócica conjugada. La mayoría de los bebés (97.2 %) recibieron una dosis de nacimiento de la vacuna contra la hepatitis B, seguida de dos dosis de RECOMBIVAX HB administradas de forma concomitante con VAXNEUVANCE o Pevnar 13. No hubo evidencia de que VAXNEUVANCE, en comparación con Pevnar 13, interfiriera con las respuestas inmunes a RECOMBIVAX HB.

#### Adultos

En un estudio doble ciego, aleatorizado (Estudio 6), se aleatorizó a adultos de 50 años de edad o más para recibir VAXNEUVANCE administrado de manera concomitante con una vacuna contra la gripe estacional tetravalente inactivada (Fluarix Tetravalente; QIV) (Grupo 1, N = 600) o VAXNEUVANCE 30 días después de recibir QIV (Grupo 2, N = 600) [consulte Reacciones Adversas (6.1)]. Las GMT de la OPA del serotipo de la vacuna antineumocócica se evaluaron 30 días después de la administración de VAXNEUVANCE y las GMT del análisis de inhibición de la hemaglutinación (HAI) de la cepa de la vacuna contra la gripe se

evaluaron 30 días después de recibir QIV. Se cumplieron los criterios de no inferioridad para las comparaciones de las GMT [límite inferior del intervalo de confianza (IC) bilateral del 95 % del índice de la GMT (Grupo 1/Grupo 2) >0.5] para los 15 serotipos neumocócicos que contiene VAXNEUVANCE y para las 4 cepas de la vacuna contra la gripe evaluadas.

## 16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

VAXNEUVANCE se suministra de la siguiente manera:

Caja con una jeringa Luer Lock precargada de dosis única de 0.5 ml con tapón de seguridad. NDC 0006-4329-02

Caja con diez jeringas Luer Lock precargadas de dosis única de 0.5 ml con tapón de seguridad. NDC 0006-4329-03

Almacenar el producto en un lugar refrigerado entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F). No congelar. Protéjala de la luz.

La tapa y el tapón del émbolo de la jeringa precargada no están hechos de látex de caucho natural.

## 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Recomiende al paciente, al padre, a la madre o al tutor leer la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (Información para Pacientes).

Converse sobre lo siguiente con el paciente, el padre, la madre o el tutor:

- Proporcione la información necesaria sobre la vacuna al paciente, al padre, a la madre o al tutor.
- Informe al paciente, al padre, a la madre o al tutor sobre los beneficios y riesgos asociados con la vacunación.
- Informe al paciente, al padre, a la madre o al tutor que es posible que la vacunación con VAXNEUVANCE no proteja a todas las personas a las que se les administra la vacuna.
- Analice la importancia de completar toda la serie de vacunación, a menos que exista alguna contraindicación.
- Indique al paciente, al padre, a la madre o al tutor que notifique cualquier reacción adversa grave a su proveedor de atención médica quien, a su vez, deberá notificar dicho evento al fabricante de la vacuna o al Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos a través del Sistema de Informes sobre Eventos Adversos producidos por Vacunas (VAERS) al 1-800-822-7967 o en línea en [www.vaers.hhs.gov](http://www.vaers.hhs.gov).

---

Fabricado por: Merck Sharp & Dohme Corp., una filial de  
 **MERCK & CO., INC.**, Whitehouse Station, NJ 08889, EE. UU.

Número de licencia en los EE. UU. 0002

Para obtener información de patentes: <https://www.merck.com/product/patent/home.html>

Las marcas comerciales mencionadas en este documento pertenecen a sus respectivas compañías.

Copyright © 2021-2022 Merck Sharp & Dohme Corp., una filial de **Merck & Co., Inc.**  
Todos los derechos reservados.

uspi-v114-i-2206r001  
US-PVC-00721