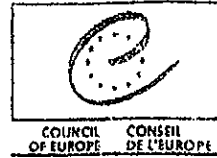




*ed m*

European Directorate for the  
Quality of Medicines & HealthCare



Certification of Substances Division

**Certificate of suitability**  
**No. R1-CEP 2000-383-Rev 01**

- 1 *Name of the substance:*
- 2 **BILE ACIDS AND DERIVATIVES**
- 3 Cholic acid, Deoxycholic acid, Dehydrocholic acid, Mixed bile acids, Sodium cholate,
- 4 Sodium deoxycholate, Bile salts N°2 and Bile salts N°3
  
- 5 *Name of holder:*
- 6 **NEW ZEALAND PHARMACEUTICALS LTD**
- 7 68 Weld Street
- 8 New Zealand- Palmerston North
  
- 9 *Sites of production:*
- 10 **NEW ZEALAND PHARMACEUTICALS LTD**
- 11 68 Weld Street
- 12 New Zealand- Palmerston North

13 **THIS CERTIFICATE SUPERSEDES THE PREVIOUS CERTIFICATE**  
 14 **R1-CEP 2000-383-REV 00**

15 After examination of the information provided on the origin of raw material(s) and type of  
 16 tissue(s) used and on the manufacturing process for this substance on the site(s) of  
 17 production mentioned above, we certify that the substance **BILE ACIDS AND**  
 18 **DERIVATIVES** meets the criteria described in the current version of the monograph  
 19 Products with risk of transmitting agents of animal spongiform encephalopathies  
 20 no. 1483 of the European Pharmacopoeia, current edition including supplements.

- 21 - countries of origin of source materials: Bovine bile: Argentina, Australia,
- 22 Austria, Belgium, Brazil, Canada,
- 23 Chile, Colombia, Denmark,
- 24 Ecuador, France, Germany, India,
- 25 Ireland, Italy, Mexico,
- 26 Netherlands, New Zealand,
- 27 Panama, Paraguay, South Africa,
- 28 Spain, Uruguay, USA and
- 29 Venezuela,
- 30 Ovine bile: New Zealand
  
- 31 - nature of animal tissues used in manufacture: Bovine and ovine bile.

Address: 7, allée Kastner, CS 30026 - F - 67081 Strasbourg (France)  
 Telephone: 33 (0) 3 88 41 30 30 - Fax: 33 (0) 3 88 41 27 71 - e-mail: cep@edqm.eu  
 Internet: <http://www.edqm.eu>


*R*  
**Novartis Argentina S.A.**  
 Dr. Lucio Jeroncio  
 Director Técnico  
 MN 14840

*[Signature]*  
**Novartis Argentina S.A.**  
 Farm. Sergio Iminzian  
 Gte. de Asuntos Regulatorios  
 Codirector Técnico - M.N. 11521  
 Apoderado



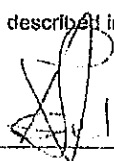


- 32 The submitted dossier must be updated after any significant change that may alter the  
33 quality, safety or efficacy of the substance, or that may alter the risk of transmitting  
34 animal spongiform encephalopathy agents.
- 35 Manufacture of the substance shall take place in accordance with a suitable quality  
36 assurance system such as GMP, and in accordance with the dossier submitted.
- 37 Failure to comply with these provisions will render this certificate void.
- 38 The certificate is valid provided that there has been no deterioration in the TSE status of  
39 the country(ies) of origin of the source material.
- 40 This certificate is renewed from 17 April 2006 according to the provisions of Resolution  
41 AP-CSP (93) 5 as amended, and of Directive 2001/83/EC and Directive 2001/82/EC  
42 and any subsequent amendment, and the related guidelines.
- 43 This certificate has :  
44 lines.

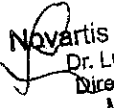
  
Dr. A. ARTIGES  
Director of EDQM

Strasbourg, 28 February 2007

DECLARATION OF ACCESS (to be filled in by the certificate holder under their own responsibility)

<p>New Zealand Pharmaceuticals Ltd, as holder of the certificate of suitability R1-CEP 2000-383-Rev 01 for BILE ACIDS AND DERIVATIVES</p> <p>hereby authorises ..... <i>(name of the pharmaceutical company)</i></p> <p>to use the above-mentioned certificate of suitability in support of their application(s) for the following Marketing Authorisation(s): <i>(name of product(s) and marketing number(s), if known)</i></p> <p>Sodium Deoxycholate (Deoxycholic Acid, Sodium Salt)</p> <p>The holder also certifies that no significant changes to the operations as described in the CEP dossier have been made since the granting of this version of the certificate.</p> <p>Date and Signature (of the CEP holder):</p> <p> A.M. Starr Sales Executive 7<sup>th</sup> June 2011</p>
--

Address: 7, allée Kastner, CS 30026 - F - 67081 Strasbourg (France)  
Telephone: 33 (0) 3 88 41 30 30 - Fax: 33 (0) 3 88 41 27 71 - e-mail: cep@edqm.eu  
Internet : <http://www.edqm.eu>

  
Novartis Argentina S.A.  
Dr. Lucio Jeroncio  
Director Técnico  
MN 14840

  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado



Dependencia que desglosa: <b>Dirección de Evaluación Y Control de Biológicos y Radiofármacos</b>	Expediente Trámite Interno N° <u>1-47-20525-13-6</u>
--	---

Se deja constancia del desglose de la (s) foja (s) y del motivo que originó el mismo según detalle que se consigna a continuación:

FOLIO N°	EXTRACTO DEL CONTENIDO DE LA FOJA DEGLOSADA	DESTINO
518 a 519	Rotulos	Disposición

7/5/15  
Fecha

  
 Firma y aclaración de firma del jefe  
 María Cecilia Rodríguez  
 Directora de Evaluación y Control  
 de Biológicos y Radiofármacos  
 Instituto Nacional de Medicamentos



Dependencia que desglosa: **Dirección de Evaluación  
Y Control de Biológicos y Radiofármacos**

Expediente

Trámite Interno N° 1-47-20525-13-6

Se deja constancia del desglose de la (s) foja (s) y del motivo que originó el mismo según detalle que se consigna a continuación:

FOLIO N°	EXTRACTO DEL CONTENIDO DE LA FOJA DEGLOSADA	DESTINO
<u>S20 a S21</u>	<u>Rótulos</u>	<u>Disposición</u>
.....	.....	.....
.....	.....	.....
.....	.....	.....
.....	.....	.....
.....	.....	.....
.....	.....	.....
.....	.....	.....
.....	.....	.....
.....	.....	.....

31/7/15

Fecha

.....  
Firma y aclaración de firma del jefe



**Bexsero<sup>®</sup>**  
Vacuna meningocócica multicomponente del grupo B  
(Recombinante, adsorbida)

Suspensión inyectable

**Bexsero<sup>®</sup>**  
Vacuna meningocócica multicomponente del grupo B (Recombinante, adsorbida)  
Suspensión inyectable

1 dosis (0,5 ml)  
1 Jeringa pre-llenada  
Vía de administración: Inyección Intramuscular  
Industria Italiana  
®Marca registrada de Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l

Una dosis (0,5 ml) contiene:

Proteína recombinante de fusión NHBA de <i>Neisseria meningitidis</i> del grupo B <sup>1,2,3</sup>	50 µg
Proteína recombinante NadA de <i>Neisseria meningitidis</i> del grupo B <sup>1,2,3</sup>	50 µg
Proteína recombinante de fusión fHbp de <i>Neisseria meningitidis</i> del grupo B <sup>1,2,3</sup>	50 µg
Vesículas de la membrana externa (OMV) de <i>Neisseria meningitidis</i> grupo B cepa NZ98/254 medidas como la cantidad total de proteína que contiene el PorA P1.4 <sup>2</sup>	25 µg

<sup>1</sup> producida en células *E. coli* mediante tecnología de ADN recombinante

<sup>2</sup> adsorbida en hidróxido de aluminio (0,5 mg Al<sup>3+</sup>)

<sup>3</sup> NHBA (antígeno de *Neisseria* de unión a heparina), NadA (adhesina A de *Neisseria*), fHbp (proteína de unión al factor H)

Excipientes: Cloruro de sodio, Histidina, Sacarosa y agua para inyectables.

Almacenar refrigerado (2°C-8°C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Fabricado por Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. Bellaria – Rosia 53018- Sovicille (SI), Italia.

**Argentina:**

Importado y distribuido por: **Novartis Argentina S.A.**  
Ramallo 1851 (C1429DUC) Buenos Aires-Argentina.  
Director técnico: Lucio Jeroncic. Químico-Farmacéutico.  
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°: XXXX

**Chile:**

R. Venta bajo Receta Médica en establecimientos tipo A.  
Importado por Novartis Chile S.A., Rosario Norte 615, Piso 9, Las Condes, Santiago, Chile.  
Distribuido por Perilogistics Ltda., Rodrigo de Araya 1151, Macul, Santiago, Chile.  
Acondicionado por MLE Laboratorios Ltda.

Novartis Argentina S.A.  
Dr. Lucio Jeroncic  
Director Técnico  
MN 14840

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzian  
Cto. de Asuntos Regulatorios  
Director Técnico - M.N. 11521  
Acondicionado



Reg. I.S.P. B-XXXX.  
Mayor información en [www.ispch.cl](http://www.ispch.cl)

**Colombia:**

Importado y distribuido por: **Novartis de Colombia S.A**  
**Calle 93 B No 16-31. Bogota D.C.**  
**Registro Sanitario No INVIMA XXX**

8023

**Uruguay:**

Representante: **Novartis Uruguay S.A.**  
Av. Luis A. de Herrera 1248, WTC, Torre 3, Oficina 1174 - Montevideo, Uruguay.  
Director Técnico: **Dra Q.F. Estela Tor**  
Registro N°: **XXXX**

La vacuna no debe inyectarse por vía intravenosa, subcutánea o intradérmica y no debe mezclarse con otras vacunas en la misma jeringa.

Agitar bien la vacuna antes de su uso para lograr una suspensión homogénea.  
Venta bajo receta médica/prescripción facultativa/Venta bajo receta profesional.  
Contraindicaciones, advertencias y posología: Leer el prospecto/instructivo antes de usar.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y VISTA DE LOS NIÑOS**

Espacio para el código de barras (N° de troquel)

Fab:  
Exp:  
Lot:

Nota: Se deja constancia que los rótulos del envase conteniendo 10 jeringas prellenadas monodosis de 0,5 ml, sólo se diferenciará en la indicación de su contenido.

  
**Novartis Argentina S.A.**  
Dr. Lucio Jeroncio  
Director Técnico  
MN 14840

  
**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Sergio Imiztegui  
Gle. de Asuntos Regulatorios  
Subdirector Técnico - M.N. 11021  
Apederado



**BEXSERO®****VACUNA MENINGOCÓCICA MULTICOMPONENTE DEL GRUPO B****(RECOMBINANTE, ADSORBIDA)****Suspensión Inyectable****Venta bajo receta médica****Industria italiana****FÓRMULA CUANTITATIVA Y CUALITATIVA****Principio(s) activo (s)**

Una dosis (0.5 ml) contiene:

Proteína recombinante de fusión NHBA de <i>Neisseria meningitidis</i> del grupo B <sup>1,2,3</sup>	50 µg
Proteína recombinante NadA de <i>Neisseria meningitidis</i> del grupo B <sup>1,2,3</sup>	50 µg
Proteína recombinante de fusión fHbp de <i>Neisseria meningitidis</i> del grupo B <sup>1,2,3</sup>	50 µg
Vesículas de la membrana externa (OMV) de <i>Neisseria meningitidis</i> grupo B cepa NZ98/254 medidas como la cantidad total de proteína que contiene el PorA P1.4 <sup>2</sup>	25 µg

<sup>1</sup> producida en células *E. coli* mediante tecnología de ADN recombinante<sup>2</sup> adsorbida en hidróxido de aluminio (0,5 mg Al<sup>3+</sup>)<sup>3</sup> NHBA (antígeno de *Neisseria* de unión a heparina), NadA (adhesina A de *Neisseria*), fHbp (proteína de unión al factor H).

Excipientes: Cloruro de sodio 3,125 mg, histidina 0,776 mg, sacarosa 10 mg y agua para inyectables hasta 0,5 ml.

**Adyuvantes**Adsorbida en hidróxido de aluminio (0,5 mg Al<sup>3+</sup>)**FORMA FARMACÉUTICA**

Suspensión inyectable.

Suspensión líquida blanca opalescente.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Vacunas meningocócica, código ATC: J07AH09.

**INDICACIONES**Bexsero® está indicado para la inmunización activa de individuos a partir de 2 meses de edad y mayores contra la enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* grupo B.

El uso de Bexsero debe ser en concordancia con las recomendaciones oficiales. Ver sección "Características/Propiedades farmacológicas" para información sobre protección frente a cepas específicas del grupo B.

**CARACTERÍSTICAS/PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS****Farmacodinamia****Mecanismo de acción**

La inmunización con Bexsero está pensada para estimular la producción de anticuerpos bactericidas que reconocen a los antígenos de vacuna NHBA, NadA, fHbp, y PorA P1.4 (el antígeno inmunodominante presente en el componente de OMV) y que se espera que protejan contra la Enfermedad Meningocócica Invasiva (EMI) por grupo B. Como estos antígenos se expresan de forma variada en diferentes cepas, los meningococos que los expresan en niveles suficientes son susceptibles de eliminación por los anticuerpos provocados por la vacuna.



El sistema de tipificación del antígeno meningocócico (Meningococcal Antigen Typing System, MATS) se desarrolló para relacionar perfiles de antígenos de distintas cepas de bacterias meningocócicas del grupo B con la eliminación de las cepas en el ensayo bactericida en suero con complemento humano (hSBA) y en última instancia para predecir amplitud de la cobertura de cepas.

Los antígenos de vacuna presentes en Bexsero también son expresados por cepas pertenecientes a grupos meningocócicos distintos al grupo B. Los escasos datos disponibles sugieren protección frente a algunas cepas no pertenecientes al grupo B, sin embargo, la magnitud aún no ha sido determinada.

#### *Eficacia Clínica*

La eficacia clínica de Bexsero no se ha evaluado mediante ensayos clínicos. La eficacia de la vacuna se ha deducido demostrando la inducción de respuestas de anticuerpos bactericidas en suero a cada uno de los antígenos de la vacuna.

#### *Inmunogenicidad*

Las respuestas de los anticuerpos bactericidas en suero a cada uno de los antígenos de vacuna NadA, fHbp, NHBA y PorA P1.4 se evaluaron mediante un grupo de cuatro cepas de meningococo del grupo B de referencia. Se midieron los anticuerpos bactericidas frente a estas cepas mediante el ensayo bactericida en suero utilizando suero humano como fuente del complemento (hSBA). No hay datos disponibles de todos los esquemas de vacunas usando la cepa de referencia para NHBA. La mayoría de los estudios de inmunogenicidad primaria se realizaron como ensayos clínicos aleatorizados, controlados y multicéntricos. Se evaluó la inmunogenicidad en lactantes, niños, adolescentes y adultos.

#### *Inmunogenicidad en lactantes y niños*

En estudios con lactantes, los participantes recibieron tres dosis de Bexsero a los 2, 4 y 6 o 2, 3 y 4 meses de edad y una dosis de refuerzo en el segundo año de vida, a partir de los 12 meses de edad. Se obtuvieron sueros antes de la vacunación, un mes después de la tercera vacunación (ver Tabla 1) y un mes después de la vacunación de refuerzo (ver Tabla 2).

En un estudio de extensión, se evaluó la persistencia de la respuesta inmune un año después de la dosis de refuerzo (ver Tabla 2). Los niños no vacunados previamente también recibieron dos dosis en el segundo año de vida, y se midió la persistencia de los anticuerpos un año después de la segunda dosis (ver Tabla 3). También se ha documentado la inmunogenicidad tras dos dosis en otro estudio en lactantes de 6 a 8 meses de edad en el momento de la inclusión (ver Tabla 3).

#### *Inmunogenicidad en lactantes de 2 meses a 6 meses de edad*

Los resultados sobre la inmunogenicidad un mes después de tres dosis de Bexsero administradas a los 2, 3, 4 y 2, 4, 6 meses de edad se resumen en la Tabla 1. Las respuestas de anticuerpos bactericidas un mes después de la tercera vacunación contra las cepas meningocócicas de referencia fueron altas contra los antígenos fHbp, NadA y PorA P1.4 en ambos esquemas de vacunación con Bexsero. Las respuestas bactericidas contra el antígeno NHBA fueron también altas en lactantes vacunados según el esquema de 2, 4 y 6 meses, pero este antígeno parece menos inmunogénico con el esquema de 2, 3 y 4 meses. No se conocen las consecuencias clínicas de la inmunogenicidad reducida del antígeno NHBA en este esquema.

**Tabla 1. Respuestas de los anticuerpos bactericidas en suero 1 mes después de la tercera dosis de Bexsero administrado a los 2, 3, 4 o 2, 4, 6 meses de edad**

Antígeno		Estudio V72P13	Estudio V72P12	Estudio V72P16
		2, 4, 6 meses	2, 3, 4 meses	2, 3, 4 meses
fHbp	% seropositivo* (95% CI)	N=1149 100% (99-100)	N=273 99% (97-100)	N=170 100% (98-100)
	GMT hSBA** (95% CI)	91 (87-95)	82 (75-91)	101 (90-113)
NadA	% seropositivo (95% CI)	N=1152 100% (99-100)	N=275 100% (99-100)	N=165 99% (97-100)
	GMT hSBA (95% CI)	635 (606-665)	325 (292-362)	396 (348-450)
PorA P1.4	% seropositivo (95% CI)	N=1152 84% (82-86)	N=274 81% (76-86)	N=171 78% (71-84)
	GMT hSBA	14	11	10



	(95% CI)	(13-15)	(9,14-12)	(8,59-12)
NHBA	% seropositivo (95% CI)	N=100 84% (75-91)	N=112 37% (28-46)	N=35 43% (26-61)
	GMT hSBA (95% CI)	16 (13-21)	3,24 (2,49-4,21)	3,29 (1,85-5,83)

\* % seropositivo = porcentaje de sujetos que alcanzaron hSBA  $\geq$  1:5.

\*\* GMT = Título medio geométrico.

Los datos sobre la persistencia de los anticuerpos bactericidas 8 meses después de la vacunación con Bexsero a los 2, 3 y 4 meses de edad y 6 meses después de la vacunación con Bexsero a los 2, 4 y 6 meses de edad (antes de la dosis de refuerzo) y los datos de la dosis de refuerzo tras una cuarta dosis de Bexsero administrada a los 12 meses de edad se resumen en la Tabla 2. La persistencia de la respuesta inmune un año después de la dosis de refuerzo se presenta también en la Tabla 2.

**Tabla 2. Respuestas de los anticuerpos bactericidas en suero después de una dosis de refuerzo 12 meses después de la serie primaria administrada a los 2, 3 y 4 o 2, 4 y 6 meses de edad, y persistencia del anticuerpo bactericida un año después de la dosis de refuerzo**

Antígeno		2, 3, 4, 12 meses	2, 4, 6, 12 meses
fHbp	pre-refuerzo*	N=81	N=426
	% seropositivo** (95% CI)	58% (47-69)	82% (78-85)
	GMT hSBA*** (95% CI)	5,79 (4,54-7,39)	10 (9,55-12)
1 mes después de dosis de refuerzo	% seropositivo (95% CI)	N=83	N=422
	hSBA GMT (95% CI)	100% (96-100)	100% (99-100)
		135 (108-170)	128 (118-139)
12 meses después de dosis de refuerzo	% seropositivo (95% CI)	-	N=299
			62% (56-67)
			6,5 (5,63-7,5)
NadA	pre-refuerzo	N=79	N=423
	% seropositivo (95% CI)	97% (91-100)	99% (97-100)
	GMT hSBA (95% CI)	63 (49-83)	81 (74-89)
1 mes después de dosis de refuerzo	% seropositivo (95% CI)	N=84	N=421
	GMT hSBA (95% CI)	100% (96-100)	100% (99-100)
		1558 (1262-1923)	1465 (1350-1590)
12 meses después de dosis de refuerzo	% seropositivo (95% CI)	-	N=298
			97% (95-99)
			81 (71-94)
PorA P1.4	pre-refuerzo	N=83	N=426
	% seropositivo (95% CI)	19% (11-29)	22% (18-26)
	GMT hSBA (95% CI)	1,61 (1,32-1,96)	2,14 (1,94-2,36)
1 mes después de dosis de refuerzo	% seropositivo (95% CI)	N=86	N=424
	GMT hSBA (95% CI)	97% (90-99)	95% (93-97)
		47 (36-62)	35 (31-39)
12 meses después de dosis de refuerzo	% seropositivo (95% CI)	-	N=300
			17% (13-22)
			1,91 (1,7-2,15)
NHBA	pre-refuerzo	N=69	N=100
	% seropositivo (95% CI)	25% (15-36)	61% (51-71)
	GMT hSBA (95% CI)	2,36 (1,75-3,18)	8,4 (6,4-11)
1 mes después de dosis de refuerzo	% seropositivo (95% CI)	N=67	N=100
	GMT hSBA (95% CI)	76% (64-86)	98% (93-100)
		12 (8,52-17)	42 (36-50)
12 meses después de dosis de refuerzo	% seropositivo (95% CI)	-	N=291
			36% (31-42%)
			3,35 (2,88-3,9)

\* el momento antes de la dosis de refuerzo representa la persistencia de anticuerpos bactericidas 8 meses después de la vacunación con Bexsero a los 2, 3 y 4 meses de edad y 6 meses después de la vacunación con Bexsero a los 2, 4 y 6 meses.

\*\* % seropositivo = porcentaje de sujetos que alcanzaron hSBA  $\geq$  1:5.

\*\*\* GMT = Título medio geométrico.

**Immunogenicidad en niños de 6 a 11 meses, de 12 a 23 meses y de 2 a 10 años de edad**

La inmunogenicidad tras dos dosis administradas con un intervalo de dos meses en niños de 6 a 26 meses se ha documentado en tres estudios cuyos resultados se resumen en la Tabla 3. Las tasas de serorrespuesta y los GMT de hSBA contra cada uno de los antígenos fueron altos y similares tras la serie de dos dosis en lactantes de 6 a 8 meses de edad y en niños de 13 a 15 y de 24 a 26 meses de



edad. Los datos de la persistencia de anticuerpos un año después de las dos dosis a los 13 y a los 15 meses de edad también se resumen en la Tabla 3.

**Tabla 3. Respuestas de anticuerpos bactericidas del suero tras la vacunación con Bexsero a los 6 y 8 meses de edad, a los 13 y 15 meses de edad o a los 24 y 26 meses de edad y persistencia de anticuerpos bactericidas un año después de las dos dosis a los 13 y 15 meses de edad.**

Antígeno		Rango de edad		
		6 a 11 Meses de edad	12 a 23 Meses de edad	2 a 10 Años de edad
		Edad de vacunación		
	6, 8 meses	13, 15 meses	24, 26 meses	
fHbp	<u>1 mes después de 2<sup>da</sup> dosis</u> % seropositivo* (95% CI) GMT hSBA ** (95% CI)	N=23 100% (85-100) 250 (173-361)	N=163 100% (98-100) 271 (237-310)	N=105 100% (97-100) 220 (186-261)
	<u>12 meses después de 2<sup>da</sup> dosis</u> % seropositivo (95% CI) GMT hSBA (95% CI)	-	N=68 74% (61-83) 14 (9,4-20)	-
NadA	<u>1 mes después de 2<sup>da</sup> dosis</u> % seropositivo (95% CI) GMT hSBA (95% CI)	N=23 100% (85-100) 534 (395-721)	N=164 100% (98-100) 599 (520-690)	N=103 99% (95-100) 455 (372-556)
	<u>12 meses después de 2<sup>da</sup> dosis</u> % seropositivo (95% CI) GMT hSBA (95% CI)	-	N=68 97% (90-100) 70 (47-104)	-
PorA P1.4	<u>1 mes después de 2<sup>da</sup> dosis</u> % seropositivo (95% CI) GMT hSBA (95% CI)	N=22 95% (77-100) 27 (21-36)	N=164 100% (98-100) 43 (38-49)	N=108 98% (93-100) 27 (23-32)
	<u>12 meses después de 2<sup>da</sup> dosis</u> % seropositivo (95% CI) GMT hSBA (95% CI)	-	N=68 18% (9-29) 1,65 (1,2-2,28)	-
NHBA	<u>1 mes después de 2<sup>da</sup> dosis</u> % seropositivo (95% CI) GMT hSBA (95% CI)	-	N=46 63% (48-77) 11 (7,07-16)	N=100 97% (91-99) 38 (32-45)
	<u>12 meses después de 2<sup>da</sup> dosis</u> % seropositivo (95% CI) GMT hSBA (95% CI)	-	N=65 38% (27-51) 3,7 (2,15-6,35)	-

\* % seropositivo = porcentaje de sujetos que alcanzaron hSBA  $\geq$  1:4 (en el intervalo de 6 a 11 meses de edad) y hSBA  $\geq$  1:5 (en los grupos de 12 a 23 meses y de 2 a 10 años de edad).

\*\* GMT = Título medio geométrico.

En un grupo adicional de 67 niños evaluado tras la vacunación con dos dosis de Bexsero comenzando desde los 40 a los 44 meses de edad en dos estudios de extensión (N=36 y N=29-31, respectivamente), se observó un aumento de los títulos de hSBA para los cuatro antígenos de referencia. Los porcentajes de sujetos seropositivos fueron del 100% para fHbp y NadA; 94% y 90% para PorA P1.4; 89% y 72% para NHBA.

Immunogenicidad en adolescentes (a partir de 11 años de edad) y adultos

Los adolescentes recibieron dos dosis de Bexsero con intervalos de uno, dos o seis meses entre dosis; estos datos se resumen en las Tablas 4 y 5. En los estudios con adultos, también se obtuvieron datos tras dos dosis de Bexsero con un intervalo de uno o dos meses entre dosis (ver Tabla 4). Los esquemas de vacunación de dos dosis administradas con un intervalo de uno o dos meses mostraron respuestas inmunes similares tanto en adultos como en adolescentes. También se observaron respuestas similares en adolescentes a los que se administraron dos dosis de Bexsero con un intervalo de seis meses.

**Tabla 4. Respuestas de anticuerpos bactericidas del suero en adolescentes o adultos un mes después de la administración de dos dosis de Bexsero según distintos esquemas de dos dosis**

Novartis Argentina S.A.  
Dr. Lucio Jeroncio  
Director Técnico  
MN 14840

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzjan  
Dir. de Asuntos Regulatorios  
Director Técnico - M.N. 11521  
Apoderado

