

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

Inmunogenicidad 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^{da} 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^{da} 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^{da} 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^{da} 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^{da} 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^{da} 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^{da} 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^{da} 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.


Inmunogenicidad 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 Jaronic
Director Técnico
MN 14840



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imitzian
Bto. de Asuntos Regulatorios
Director Técnico - M.N./11521
Apoderado

Antígeno		Adolescentes			Adultos	
		0, 1 meses	0, 2 meses	0, 6 meses	0, 1 meses	0, 2 meses
fHbp	% seropositivo* (95% CI)	N=638 100% (99-100)	N=319 100% (99-100)	N=86 100% (99-100)	N=28 100% (88-100)	N=46 100% (92-100)
	GMT hSBA ** (95% CI)	210 (193-229)	234 (209-263)	218 (157-302)	100 (75-133)	93 (71-121)
NadA	% seropositivo (95% CI)	N=639 100% (99-100)	N=320 99% (98-100)	N=86 99% (94-100)	N=28 100% (88-100)	N=46 100% (92-100)
	GMT hSBA (95% CI)	490 (455-528)	734 (653-825)	880 (675-1147)	566 (338-948)	144 (108-193)
PorA P1.4	% seropositivo (95% CI)	N=639 100% (99-100)	N=319 100% (99-100)	N=86 100% (96-100)	N=28 96% (82-100)	N=46 91% (79-98)
	GMT hSBA (95% CI)	92 (84-102)	123 (107-142)	140 (101-195)	47 (30-75)	32 (21-48)
NHBA	% seropositivo (95% CI)	N=46 100% (92-100)	N=46 100% (92-100)	-	-	-
	GMT hSBA (95% CI)	99 (76-129)	107 (82-140)	-	-	-

* % seropositivo = porcentaje de sujetos que alcanzaron hSBA \geq 1:4.

** GMT = Título medio geométrico

En el estudio con adolescentes, las respuestas bactericidas después de las dos dosis de Bexsero se estratificaron según un hSBA basal inferior a 1:4 o mayor o igual a 1:4. Los porcentajes y tasas de serorrespuesta en sujetos con, al menos, un aumento de 4 veces el título de hSBA desde el inicio un mes después de la segunda dosis de Bexsero se resumen en la Tabla 5. Después de la vacunación con Bexsero, un alto porcentaje de los pacientes eran seropositivos y sus títulos de hSBA aumentaron hasta 4 veces independientemente del estado previo a la vacunación.



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



Novartis Argentina S.A.
Sr. Sergio Imizian
Director Técnico - M.N. 11521
Apoderado

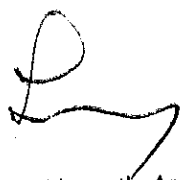
Tabla 5. Porcentaje de adolescentes con serorrespuesta y aumento de los títulos bactericidas de, al menos, 4 veces un mes después de las dos dosis de Bexsero administradas según dos esquema distintos de dos dosis, estratificados según los títulos previos a la vacunación

Antígeno			0, 1 meses	0, 2 meses	0, 6 meses
fHbp	% seropositivo* (95% CI)	Titulación pre-vacunación <1:4	N=369 100% (98-100)	N=179 100% (98-100)	N=55 100% (94-100)
		Titulación pre-vacunación ≥1:4	N=269 100% (99-100)	N=140 100% (97-100)	N=31 100% (89-100)
	% 4-veces de aumento (95% CI)	Titulación pre-vacunación <1:4	N=369 100% (98-100)	N=179 100% (98-100)	N=55 100% (94-100)
		Titulación pre-vacunación ≥1:4	N=268 90% (86-93)	N=140 86% (80-92)	N=31 90% (74-98)
NadA	% seropositivo (95% CI)	Titulación pre-vacunación <1:4	N=427 100% (99-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)
		Titulación pre-vacunación ≥1:4	N=212 100% (98-100)	N=109 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)
	% 4-veces de aumento (95% CI)	Titulación pre-vacunación <1:4	N=426 99% (98-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)
		Titulación pre-vacunación ≥1:4	N=212 96% (93-98)	N=109 95% (90-98)	N=22 95% (77-100)
PorA P1.4	% seropositivo (95% CI)	Titulación pre-vacunación <1:4	N=427 100% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)
		Titulación pre-vacunación ≥1:4	N=212 100% (98-100)	N=111 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)
	% 4-veces de aumento (95% CI)	Titulación pre-vacunación <1:4	N=426 99% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)
		Titulación pre-vacunación ≥1:4	N=211 81% (75-86)	N=111 77% (68-84)	N=22 82% (60-95)
NHBA	% seropositivo (95% CI)	Titulación pre-vacunación <1:4	N=2 100% (16-100)	N=9 100% (66-100)	-
		Titulación pre-vacunación ≥1:4	N=44 100% (92-100)	N=37 100% (91-100)	-
	% 4-veces de aumento (95% CI)	Titulación pre-vacunación <1:4	N=2 100% (16-100)	N=9 89% (52-100)	-
		Titulación pre-vacunación ≥1:4	N=44 30% (17-45)	N=37 19% (8-35)	-

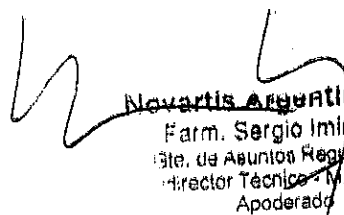
* % seropositivo = porcentaje de sujetos que alcanzaron hSBA ≥ 1:4.

Datos de seguridad preclínica

Los datos de los estudios pre-clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de toxicidad a dosis repetidas y de toxicidad para la reproducción y el desarrollo. La genotoxicidad y el potencial carcinogénico no fueron evaluados, porque estos estudios no son apropiados para una vacuna.



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



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

Tabla 5. Porcentaje de adolescentes con serorrespuesta y aumento de los títulos bactericidas de, al menos, 4 veces un mes después de las dos dosis de Bexsero administradas según dos esquema distintos de dos dosis, estratificados según los títulos previos a la vacunación

Antígeno			0, 1 meses	0, 2 meses	0, 6 meses
fHbp	% seropositivo* (95% CI)	Titulación pre-vacunación <1:4	N=369 100% (98-100)	N=179 100% (98-100)	N=55 100% (94-100)
		Titulación pre-vacunación ≥1:4	N=269 100% (99-100)	N=140 100% (97-100)	N=31 100% (89-100)
	% 4-veces de aumento (95% CI)	Titulación pre-vacunación <1:4	N=369 100% (98-100)	N=179 100% (98-100)	N=55 100% (94-100)
		Titulación pre-vacunación ≥1:4	N=268 90% (86-93)	N=140 86% (80-92)	N=31 90% (74-98)
NadA	% seropositivo (95% CI)	Titulación pre-vacunación <1:4	N=427 100% (99-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)
		Titulación pre-vacunación ≥1:4	N=212 100% (98-100)	N=109 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)
	% 4-veces de aumento (95% CI)	Titulación pre-vacunación <1:4	N=426 99% (98-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)
		Titulación pre-vacunación ≥1:4	N=212 96% (93-98)	N=109 95% (90-98)	N=22 95% (77-100)
PorA P1.4	% seropositivo (95% CI)	Titulación pre-vacunación <1:4	N=427 100% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)
		Titulación pre-vacunación ≥1:4	N=212 100% (98-100)	N=111 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)
	% 4-veces de aumento (95% CI)	Titulación pre-vacunación <1:4	N=426 99% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)
		Titulación pre-vacunación ≥1:4	N=211 81% (75-86)	N=111 77% (68-84)	N=22 82% (60-95)
NHBA	% seropositivo (95% CI)	Titulación pre-vacunación <1:4	N=2 100% (16-100)	N=9 100% (66-100)	-
		Titulación pre-vacunación ≥1:4	N=44 100% (92-100)	N=37 100% (91-100)	-
	% 4-veces de aumento (95% CI)	Titulación pre-vacunación <1:4	N=2 100% (16-100)	N=9 89% (52-100)	-
		Titulación pre-vacunación ≥1:4	N=44 30% (17-45)	N=37 19% (8-35)	-

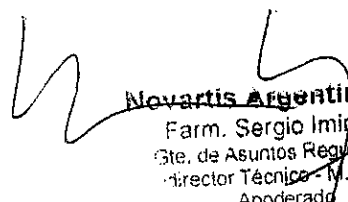
* % seropositivo = porcentaje de sujetos que alcanzaron hSBA ≥ 1:4.

Datos de seguridad preclínica

Los datos de los estudios pre-clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de toxicidad a dosis repetidas y de toxicidad para la reproducción y el desarrollo. La genotoxicidad y el potencial carcinogénico no fueron evaluados, porque estos estudios no son apropiados para una vacuna.



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



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

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN-MODO DE ADMINISTRACIÓN
**Posología
Resumen de posología**

Grupo de edad	Inmunización primaria	Intervalos entre las dosis primarias	Dosis de refuerzo
Lactantes, 2 meses a 5 meses	Tres dosis cada una de 0,5 ml, con una primera dosis administrada a los 2 meses de edad ^a	No menor a 1 mes	Sí, una dosis entre los 12 y 23 meses de edad ^b
Lactantes no vacunados, 6 meses a 11 meses	Dos dosis cada una de 0,5 ml	No menor a 2 meses	Sí, una dosis en el segundo año de vida con un intervalo de al menos 2 meses entre la serie primaria y la dosis de refuerzo ^b
Niños no vacunados, 12 meses a 23 meses	Dos dosis cada una de 0,5 ml	No menor a 2 meses	Necesidad no establecida ^b
Niños, 2 años a 10 años	Dos dosis cada una de 0,5 ml	No menor a 2 meses	Necesidad no establecida ^b
Adolescentes (de 11 años de edad y adultos*)	Dos dosis cada una de 0,5 ml	No menor a 1 mes	Necesidad no establecida ^b

^a La primera dosis se debe administrar a los 2 meses de edad. La seguridad y eficacia de Bexsero en lactantes menores de 8 semanas de edad no ha sido establecida todavía. No existen datos disponibles.

^b Ver sección "Características/propiedades Farmacológicas".

* No existen datos en adultos mayores de 50 años de edad.

Modo de administración

La vacuna se administra mediante inyección intramuscular profunda, preferiblemente en la región anterolateral del muslo en lactantes o en la región del músculo deltoide del brazo en sujetos mayores.

Deben usarse sitios de inyección separados si se administra más de una vacuna a la vez.

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

Instrucciones para el manejo de Bexsero antes de su administración

Durante el almacenamiento de la suspensión, se puede formar un depósito fino blanquecino. Agitar la vacuna muy bien antes de utilizar para formar una suspensión homogénea.

La vacuna debe inspeccionarse visualmente por si hubiera partículas o decoloración antes de la administración. En caso de que se observaran partículas extrañas y/o alteración del aspecto físico, desechar la vacuna.

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe ser mezclado con otros medicamentos.

Cualquier producto no utilizado o material de desecho, debe desecharse de acuerdo con los requerimientos locales.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la fórmula Cuantitativa y Cualitativa.

ADVERTENCIAS

Al igual que con otras vacunas, la administración de Bexsero debe posponerse en caso de que el sujeto sufra enfermedad febril aguda grave. No obstante, la presencia de una infección menor, como un resfrío, no es motivo para retrasar la vacunación.

No inyectar por vía intravascular.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre deberá estar inmediatamente disponible una supervisión y un tratamiento médico adecuados en caso de que se produzca una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

No se espera que Bexsero proporcione protección frente a todas las cepas circulantes de meningococo del grupo B (ver sección "Características/propiedades farmacológicas").

Al igual que con muchas vacunas, el profesional de la salud debe saber que puede producirse una elevación de temperatura tras la vacunación de lactantes y niños (menos de 2 años de edad). La administración profiláctica de antipiréticos en el momento de la vacunación y justo después de ésta puede reducir la incidencia y la intensidad de las reacciones febriles. La medicación antipirética debe iniciarse en lactantes y en niños según las guías locales (menores de dos años de edad).

PRECAUCIONES

No existen datos sobre el uso de Bexsero en sujetos con respuesta inmune disminuida. En individuos inmunocomprometidos, la vacunación puede no provocar una respuesta de anticuerpos protectores.

No existen datos sobre el uso de Bexsero en sujetos mayores de 50 años ni en pacientes con condiciones médicas crónicas.

El tapón de la jeringa puede contener látex de caucho natural. Aunque el riesgo de desarrollar reacciones alérgicas es muy pequeño, los profesionales de la salud deberán considerar los beneficios y los riesgos antes de administrar esta vacuna a sujetos con un historial conocido de hipersensibilidad al látex.

Se utiliza kanamicina en el proceso inicial de fabricación y se remueve en fases posteriores del proceso. Los niveles de kanamicina, si los hay, son inferiores a 0,01 microgramos por dosis.

Interacciones

Uso con otras vacunas

Bexsero se puede administrar de manera simultánea con cualquiera de los siguientes antígenos de vacuna, ya sea como vacunas monovalentes o combinadas: difteria, tétanos, pertussis acelular, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomeilitis inactivada, hepatitis B, conjugada neumocócica heptavalente, sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Los estudios clínicos demostraron que las respuestas inmunes de las vacunas de rutina coadministradas no resultaron afectadas por la administración simultánea de Bexsero. Se obtuvieron resultados inconsistentes en los estudios para respuestas a poliovirus inactivado tipo 2 y pneumococo conjugado serotipo 6B, pero estos datos no sugieren interferencia clínicamente significativa.

Los perfiles de seguridad de las vacunas coadministradas no se vieron afectados por la administración concomitante de Bexsero con la excepción de una frecuencia aumentada de aparición de fiebre, sensibilidad en el sitio de la inyección, cambio en los hábitos alimenticios e irritabilidad. El uso profiláctico de paracetamol reduce la incidencia y la gravedad de la fiebre sin afectar a la inmunogenicidad de Bexsero o de las vacunas de rutina. No se ha estudiado el efecto de otros antipiréticos distintos del paracetamol en la respuesta inmune.

No se ha estudiado la administración concomitante de Bexsero con otras vacunas distintas de las mencionadas anteriormente. La administración concomitante de vacunas que contienen células completas de pertussis con Bexsero no ha sido estudiada y no se recomienda.

Cuando se administra de forma simultánea con otras vacunas, Bexsero debe administrarse en sitios de inyección independientes (ver sección "Posología/dosificación-Modo de administración").

Embarazo y Lactancia

Embarazo

No hay suficientes datos clínicos disponibles de embarazos expuestos.

Se desconoce el posible riesgo en embarazadas. No obstante, la vacunación no debería aplazarse en caso de riesgo evidente de exposición a una infección meningocócica.

No hubo evidencias de toxicidad fetal o materna ni de efectos en el embarazo, el comportamiento materno, la fertilidad femenina o el desarrollo postnatal en un estudio en el que se administró Bexsero a conejas en dosis unas 10 veces superiores a las de los humanos basadas en el peso corporal.

Lactancia

No hay información disponible sobre la seguridad de la vacuna en las mujeres y sus hijos durante el periodo de lactancia. Debe considerarse la tasa de riesgo/beneficio antes de tomar la decisión de inmunizar durante la lactancia.

No se observaron reacciones adversas en conejas vacunadas ni en sus crías durante 29 días de lactancia. Bexsero fue inmunogénico en los animales madres vacunadas antes de la lactancia y se detectaron anticuerpos en las crías, aunque no se determinaron los niveles de anticuerpos presentes en la leche.

Fertilidad

No existen datos sobre fertilidad en humanos.

No hubo efectos en la fertilidad femenina en los estudios con animales.

No hubo efectos en la habilidad de apareamiento o en la fertilidad en conejas en un estudio embriofetal y de desarrollo de toxicidad, en el cual las conejas fueron inyectadas intramuscularmente con Bexsero 35, 21 y 7 días antes del apareamiento y de la gestación los días 7 y 20. La fertilidad en machos no ha sido evaluada en animales.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Bexsero sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, alguno de los efectos mencionados en la sección "Reacciones adversas" puede afectar de forma temporal a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones de adversas de estudios clínicos

Se evaluó la seguridad de Bexsero en 13 estudios, incluyendo 9 ensayos clínicos controlados aleatorizados con 7.802 sujetos (a partir de 2 meses de edad) que recibieron al menos una dosis de Bexsero. De los sujetos que recibieron Bexsero, 5.849 fueron lactantes y niños (menores de 2 años de edad), 250 eran niños (de 2 a 10 años edad) y 1.703 fueron adolescentes y adultos. De los sujetos que recibieron las series primarias del lactante de Bexsero, 3285 recibieron una dosis de refuerzo en el segundo año de vida.

En lactantes y niños (menores de 2 años de edad) la reacción adversa local y sistémica más comúnmente observada en los ensayos clínicos fue sensibilidad y eritema en el sitio de inyección, fiebre e irritabilidad.

En los estudios clínicos en lactantes, la fiebre aparecía más frecuentemente cuando Bexsero se coadministraba con vacunas de rutina (que contienen los siguientes antígenos: conjugado neumocócico heptavalente, difteria, tétanos, pertussis acelular, hepatitis B, poliomyelitis inactivada y *Haemophilus influenzae* tipo b) que cuando se administraba sola. Las mayores tasas de uso de antipiréticos se informaron también en lactantes vacunados con Bexsero y vacunas de rutina.

Cuando Bexsero se administró solo, la frecuencia de aparición de fiebre fue similar a la asociada con las vacunas del lactante de rutina administradas durante los ensayos clínicos. Cuando apareció la fiebre, normalmente siguió un patrón predecible, desapareciendo, en la mayoría de los casos, el día siguiente a la vacunación.

En adolescentes y adultos, las reacciones adversas locales y sistémicas más frecuentemente observadas fueron dolor en el sitio de inyección, malestar y cefalea.

No se observó un aumento de la incidencia o la gravedad de las reacciones adversas con las dosis posteriores de la serie de vacunación.

Las reacciones adversas (tras inmunización primaria o dosis de refuerzo) que se considera/que pueden estar, al menos, posiblemente relacionadas con la vacunación se han clasificado por frecuencia.

Frecuencias definidas como:

Muy frecuentes: ($\geq 1/10$)
Frecuentes: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
Poco frecuentes: ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
Raras: ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Muy raras: ($< 1/10.000$)

En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Lactantes y niños (hasta 10 años de edad)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Muy frecuentes: trastornos de la alimentación

Trastornos del sistema nervioso
Muy frecuentes: somnolencia, llanto inusual
Poco frecuentes: convulsiones (incluyendo convulsiones febriles)

Trastornos vasculares
Poco frecuentes: palidez (rara después de la dosis de refuerzo)
Raras: Síndrome de Kawasaki

Trastornos gastrointestinales
Muy frecuentes: diarrea, vómitos (poco frecuentes después de la dosis de refuerzo)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Muy frecuentes: rash (niños de edades entre 12 y 23 meses) (poco frecuente después de la dosis de refuerzo)
Frecuentes: rash (lactantes y niños de 2 a 10 años de edad)
Poco frecuentes: eczema
Raras: urticaria

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración
Muy frecuentes: fiebre (≥ 38 °C), sensibilidad en el sitio de inyección (incluyendo severa sensibilidad en el sitio de inyección definido como llanto cuando se mueve el miembro inyectado), eritema en el sitio de inyección, inflamación en el sitio de inyección, induración en el sitio de inyección, irritabilidad.
Poco frecuentes: fiebre (≥ 40 °C)

Adolescentes (desde 11 años de edad) y adultos

Trastornos del sistema nervioso
Muy frecuentes: cefalea

Trastornos gastrointestinales
Muy frecuentes: náuseas

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración
Muy frecuentes: dolor en el sitio de inyección (incluyendo dolor severo en el sitio de inyección definido como dolor que impide realizar la actividad diaria normal), inflamación en el sitio de inyección, induración en el sitio de inyección, eritema en el sitio de inyección, malestar.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Muy frecuentes: mialgia, artralgia

SOBREDOSIS

La experiencia de sobredosis es limitada. En caso de sobredosis, se recomienda el control de las funciones vitales y el posible tratamiento de los síntomas.

En caso de que ocurra sobredosis, consulte al hospital más cercano o comuníquese con centros toxicológicos.

En Argentina:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

En Uruguay
En caso de una sobredosis, consulte inmediatamente a CIAT.
Hospital de Clínicas -Av. Italia s/n. Teléfono: 4874000. Emergencia: 1722.

MANTÉNGASE ALEJADO DEL ALCANZE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS

PRESENTACIÓN

0.5 ml de suspensión en jeringa pre-llenada.
Envases con 1 ó 10 jeringas pre-llenadas, con o sin agujas. Puede que no todos los tamaños de envases estén comercializados.

PRECAUCIONES ESPECIALES PARA EL ALMACENAMIENTO

Almacenar en refrigerador (2°C-8°C).
No congelar.
Proteger de la luz.

Fabricado por: Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. Bellaria -Rosia, Sovicille, Italia.

En Argentina:

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

En Chile:

Importado y distribuido por Novartis Chile S.A.
Rosario Norte 615, Piso 9, Las Condes
Santiago, Chile

En Colombia:

Importado y distribuido por **Novartis de Colombia S.A. Bogotá D.C. Colombia.**
Registro sanitario N° INVIMA XXXX

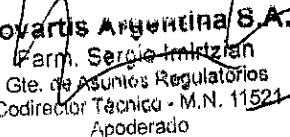
En Uruguay:

Representado por Novartis Uruguay S.A.
Av. Luis A. de Herrera 1248, WTC, Tower 3, Office 1174 - Montevideo, Uruguay.
Director Técnico: Estela Tor – Químico Farmacéutico
Vía de administración: IM
Registro N°:
Venta bajo receta profesional.

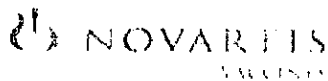
Última revisión: October 2013



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



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



Certificate of Analysis

Project Status: PASS

Project Name: MNNZ_050-127301-1

Process Order: 000100332877

Product: MNNZ_050 - Men B Recombinant Vaccine 287-953, 961c, 936-741+ OMV NZ
- Inspected Product (Prefilled Syringes)

Batch: 127301

SAP Material: RMEB20005 - MEN B TETR LUER LOCK 72L SPER(OMV 11)

LIMS Lot: 106431

SAP Lot Number: 30000307533

Grade: MNNZ_050 - Inspected Product (Prefilled Syringes)

Storage Temperature: 2_8_C

TESTS	REQUIREMENTS	RESULTS	Units
228563 - Identity			
Result 936-741	Equal to Positiva	Positiva	
Result 961c	Equal to Positiva	Positiva	
Result DG287nz-953	Equal to Positiva	Positiva	
Result OMVNZ	Equal to Positiva	Positiva	
235283 - % Adsorption			
Result	Result >= 90	>90	%
286169 - Visible foreign insoluble matter			
Foreign Particulate Matter	Equal to Conforme	Conforme	
290462 - Immunogenicity for Bexsero Vaccine on mouse CD1			
Analysis N°		13/041	
Start Date		17/06/2013	
Final Bleeding Date		22/07/2013	
ALI_12_MEB_OMVZ - Title and Homogeneity Determination in Aluminum Hydroxide Adjuvant for MenB			
Max - min		0,12	mg/ml
Homogeneity	Result <= 20	4	%
Aluminum Hydroxide Content	2,4 <= Result <= 3,6	3,0	mg/ml
ALI_12_UNIF - Aluminum Determination for Uniformity of Content in final containers			
Uniformity of Content	Equal to Conforme	Conforme	
CQS_149_BEX_MED - Endotoxin			
Result	Result <= 9600	6789	UI/ml
CQS_30 - Osmolarity according to USP, PE and Ch.P			
Result	240 <= Result <= 360	284	mOsm/Kg
CQS_34_B - Pyrogen test			
Analysis N°		13/044	
Date of Testing		09/05/2013	
Result	Equal to Non Pirogeno	Non Pirogeno	
Increase Summary Temperature		0,30	° C
CQS_52_FFSS - Volume in vials			
Extracted Volume	Result >= 0,50	0,53	ml
Extracted volume single vial	Result >= 0,50	0,52	ml
Extracted volume single vial	Result >= 0,50	0,53	ml
Extracted volume single vial	Result >= 0,50	0,53	ml
Extracted volume single vial	Result >= 0,50	0,51	ml
Extracted volume single vial	Result >= 0,50	0,54	ml
CQS_64 - pH Determination, Potentiometric Method			
Result	6 <= Result <= 7	6,4	
CQS_90 - Appearance in Lyophile or Liquid Pharmaceutical Products			
Result	Equal to Conforme	Conforme	
CST_01 - Sterility (Direct seeding)			
Result	Equal to Sterile	Sterile	

Sample Review Date: 08/11/2013

Last Changed Date: 08/11/2013

Sample Reviewed by: Dr. Massimo Mancini
Quality Control Manager

290462BIS - Immunogenicity for Bexsero Vaccine on mouse CD1

Analysis N°	13/055
Start Date	02/08/2013
Final Bleeding Date	05/09/2013

Sample Review Date: 08/11/2013

Last Changed Date: 08/11/2013

Sample Reviewed by: Dr. Massimo Mancini
Quality Control Manager

305566_COMB_287 - ELISA anti recombinant proteins 287-953

Upper Confidential Limit 95%	Result >= 1,0	1,73049
------------------------------	---------------	---------

CofA Printed on: 13/11/2013

Novartis Argentina S.A.

Dr. Lucio Jeroncio
Director Técnico
MN 14840

Novartis Argentina S.A.
Dr. Sergio Imirtzian
Director de Asuntos Regulatorios
Director Técnico - MN 11821
Apoderado

Page 1 of 2

