

### 1.5 Resumen de Seguridad

Datos de seguridad de rMenB+OMV NZ, de los 13 estudios clínicos completos en poblaciones de adultos, adolescentes, niños mayores, niños pequeños y lactantes.

Este análisis de seguridad incluye datos de 5 estudios además de los 8 incluidos en la solicitud original, como se acordó en medidas post-autorización.

En este documento se incluyen trece estudios de seguridad y tolerancia de esta vacuna, incluyendo 3 estudios (V72P4, V72P5, y V72P10) en sujetos de 11 años de edad y mayores (adolescentes 11 a 17 años de edad y adultos 18 a 50 años de edad), 5 estudios (V72P6E1, V72P9E1, V72P12E1, V72P13E1 (niños pequeños solamente) y V72P13E2) en niños mayores (2 a 10 años de edad) y niños pequeños (12 a 24 meses de edad), y otros 5 estudios (V72P6, V72P9, V72P12, V72P13, y V72P16) en poblaciones de lactantes (lactantes de 2 a 6 meses de edad, lactantes mayores de 6 a 12 meses de edad).

#### 1.5.1 Base de Datos de Seguridad

El número total de sujetos expuestos por lo menos a una dosis de rMenB+OMV NZ fue de 7802, incluyendo 4681 lactantes, 1168 niños pequeños, 250 niños, 1622 adolescentes (11 a 17 años de edad), y 81 adultos (18 a 50 años de edad). Tres sujetos randomizados para recibir rMenB+OMV NZ no recibió la vacunación pero sí recibió otra vacuna en estudio y proveyó datos de seguridad, y por lo tanto fueron incluidos en la población de seguridad. El número total de sujetos en la población de seguridad (expuestos por lo menos a una sola dosis de la vacuna en estudio) fue, por lo tanto de 7805 sujetos (desde 2 meses de edad), incluyendo 4682 lactantes, 1170 niños pequeños, 250 niños, 1622 adolescentes (11 a 17 años de edad), y 81 adultos (18 a 50 años de edad) (Tabla 12). De los sujetos que recibieron la serie primaria de rMenB+OMV NZ para lactantes, 3285 recibieron una dosis de refuerzo el segundo año de vida. De los sujetos que recibieron la serie primaria de dos dosis rMenB+OMV NZ para niños menores, 85 recibieron una dosis de refuerzo 12 meses más tarde.

**Tabla 12 rMenB+OMV NZ Poblaciones de Seguridad**

Estudio	Edad al Enrolamiento	Número de Sujetos		
		rMenB + OMV NZ	Comparadores	Vacuna concomitante de rutina
V72P4	18-50 años	53	-	-
V72P5	18-40 años	28	-	-
V72P10	11-17 años	1503 Visitas 1-4  1622 <sup>a</sup> Visitas 1-6	128 (Placebo) Visitas 1-4  0 <sup>a</sup> Visitas 1-6	-
<b>Total (Adultos,</b>		<b>1703</b>	<b>0</b>	



Adolescentes)				
V72P6E1	40 - 44 meses	42 (Niños sin vacunación previa)	Ninguna	.
V72P9E1	40 - 44 meses	41 (Niños sin vacunación previa)	Ninguna	.
V72P12E1	24 meses	55 <sup>b</sup> (Niños sin vacunación previa)	Ninguna	.
V72P13E2	24 meses (23-27)	112 (Niños sin vacunación previa)	Ninguna	.
<b>Total (Niños)</b>		<b>250</b>	<b>0</b>	
V72P6	2 meses	50	49 (rutina)	Pediacel, Prevenar, Menjugate
	12 meses	23	-	Menitorix
V72P9	6 - 8 meses	30	-	-
V72P12	2 meses	1570 <sup>c</sup>	312 (rutina)	Infanrix Hexa y Prevenar
V72P12E1	12 meses	239	-	-
	18 Meses	51	-	-
V72P13	2 meses	2480 <sup>d</sup>	659 (rutina) 490 (MenC)	Infanrix Hexa y Prevenar
V72P13E1	12 meses	291	-	Subgrupo con Priorix Tetra
	12 - 13 meses	401	-	
V72P16	2 meses	369	184 <sup>e</sup>	Infanrix Hexa y Prevenar
		183 (con paracetamol)	(MenC) Visitas 1-4	
		0 (Visitas 1 - 4) 165 <sup>e</sup> (Visitas 1 - 7)	0 Visitas 1-7	
<b>Total (Lactantes y Niños Pequeños)</b>		<b>5852</b>	<b>1510</b>	.
<b>TOTAL</b>		<b>7805</b>	<b>1510</b>	.





Fuente: Por favor observar que las poblaciones combinadas de seguridad para las reacciones informadas para los eventos adversos espontáneos pueden diferir levemente. Los sujetos pueden haber suministrado datos de seguridad para los eventos adversos informados pero no para eventos adversos espontáneos (y viceversa), y en correspondencia, pueden incluirse en la población de seguridad para eventos adversos informados pero no incluidos en la población de seguridad para eventos adversos espontáneos (y viceversa). \*A los 6 meses, 119 de los 128 sujetos que recibieron placebo, recibieron también 1 dosis de rMenB+OMV NZ, por lo tanto el número total de sujetos expuestos a rMenB+OMV NZ fue de 1503 para las visitas 1-4 y 1622 para las visitas 1-6 y, en consecuencia, el número de sujetos Control (placebo) fue de 128 para las visitas 1-4 y de 0 para las visitas 1-6; <sup>b</sup> Un sujeto, expuesto a rMenB+OMV NZ, suministró datos de eventos adversos espontáneos pero no para eventos adversos solicitados; <sup>c</sup> 625 y 627 sujetos con un esquema 2,4,6 con y sin vacunas de rutina en forma concomitante y 318 con un esquema de 2, 3, 4 con vacunas concomitantes; <sup>d</sup> esquema 2, 4, 6 con administración de vacunas de rutina en forma concomitante: Un sujeto, expuesto a rMenB+OMV NZ, suministró datos para eventos adversos espontáneos pero no proveyó ningún dato para eventos adversos solicitados; <sup>e</sup> A los 12 y 13 meses, 165 de los 184 sujetos que recibieron Menjugate, recibieron además por lo menos una dosis de rMenB+OMV NZ, por lo tanto el número de sujetos Control (que recibieron Menjugate) fue de 184 para las visitas 1-4 y 0 para las visitas 1-7.

Nota: Pediacel = vacuna combinada contra DTaP-IPV/Hib, difteria, tétanos, tos ferina acelular, virus del polio tipos 1, 2, 3, *H. influenzae* tipo b; Infanrix Hexa = vacuna combinada DTaP-HBV-IPV/Hib difteria, tétanos, tos ferina acelular, Hepatitis B, virus del polio tipos 1, 2, 3, *H. influenzae* tipo b; Prevenar = PCV7, vacuna heptavalente conjugada contra el neumococo; Menjugate = MenC, vacuna conjugada contra el meningococo serogrupo C; Menitorix = MenC-Hib, vacuna combinada conjugada contra el meningococo serogrupo C, *H. influenzae* tipo b; Priorix Tetra = MMRV, vacuna contra el sarampión, paperas, rubeola, varicela.

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

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



### 1.5.2 Reactogenicidad

#### **Perfil de Seguridad de rMenB+OMV NZ en Adolescentes y Adultos (11 Años de Edad y Mayores)**

La caracterización del perfil de seguridad de rMenB+OMV NZ en la población adolescente y adulta se basa en los datos obtenidos de 3 estudios: V72P10 en sujetos de entre 11 y 17 años y V72P4 y V72P5 en adultos (18 a 50 y 18 a 40 años de edad, respectivamente).

Los datos del estudio en adolescentes mostraron que el perfil de seguridad de rMenB+OMV NZ fue independiente del esquema (es decir, una dosis a los meses 0 o 6, o dos dosis a los meses 0 y 1, 0 y 2, o 0 y 6, o tres dosis a los meses 0, 1 y 2, 0, 1 y 6, o 0, 2 y 6. Independientemente del esquema, la reactogenicidad para una segunda o tercera dosis fue menor que para la primera. Como estaba previsto, las tasas de reporte para el comparador de placebo fueron inferiores para las reacciones locales y similares o levemente inferiores para las reacciones sistémicas en comparación con rMenB+OMV NZ.

Aunque limitados, los datos provenientes de dos estudios en la población adulta demostraron que el perfil de seguridad de rMenB+OMV NZ en este grupo etario es muy similar al de los adolescentes y, por lo tanto, el perfil de tolerancia aceptable en la población adolescente también puede considerarse respaldatorio de una argumentación similar para adultos.

Para los sujetos de 11 años de edad y mayores, la reacción local reportada con más frecuencia después de cualquier dosis de rMenB+OMV NZ fue dolor, seguida por eritema en adolescentes e induración en adultos (Tabla 13). En el estudio V72P10 en adolescentes, todas las reacciones locales se reportaron con menos frecuencia después del placebo que después de rMenB+OMV NZ. Las reacciones sistémicas reportadas con más frecuencia después de alguna dosis de rMenB+OMV NZ fueron malestar, mialgia y cefalea. En el estudio V72P10 en adolescentes, cada reacción sistémica fue reportada de modo similar o con menos frecuencia después del placebo que después de rMenB+OMV NZ. La fiebre se reportó del mismo modo en los grupos de tratamiento con rMenB+OMV NZ y placebo (3%-5% y 2%-4% en las vacunaciones, respectivamente) y las tasas fueron bajas o similares para adolescentes y adultos. La frecuencia de reportes para las reacciones locales y sistémicas, por lo general, fue menor con las administraciones posteriores. La mayoría de las reacciones locales y sistémicas fueron de gravedad leve a moderada y transitorias.



**Tabla 13 Reacciones Locales y Sistémicas Inducidas por Vacunación en Adolescentes y Adultos (11 Años y Mayores)**

Porcentajes de Sujetos con Cualquier Reacción (Severa)				
Estudio		V72P10 <sup>a</sup>	V72P5	V72P4
Esquema		11 - 17 años	(0,1,2)	(0,2,6)
Edad			18 - 40 años	18 - 50 años
Vacunación		rMenB + OMV NZ	Placebo	rMenB+OMVNZ
		rMenB+OMVNZ	rMenB+OMVNZ	rMenB+OMVNZ
	1 <sup>ra</sup>	N=1622	N=1492	N=28
	2 <sup>da</sup>	N=1153	N=914	N=28
	3 <sup>ra</sup>	N=555	N=333	N=28
Eritema	1 <sup>ra</sup>	53 (<1)	33 (0)	25 (0)
	2 <sup>da</sup>	51 (<1)	30 (<1)	29 (0)
	3 <sup>ra</sup>	46 (<1)	26 (0)	14 (0)
Induración	1 <sup>ra</sup>	39 (<1)	22 (0)	36 (4)
	2 <sup>da</sup>	40 (<1)	20 (0)	50 (4)
	3 <sup>ra</sup>	39 (0)	14 (0)	29 (0)
Tumefacción	1 <sup>ra</sup>	38 (<1)	19 (0)	NA <sup>b</sup>
	2 <sup>da</sup>	38 (1)	17 (0)	NA <sup>b</sup>
	3 <sup>ra</sup>	40 (<1)	14 (0)	NA <sup>b</sup>
Dolor	1 <sup>ra</sup>	90 (17)	60 (3)	96 (21)
	2 <sup>da</sup>	85 (16)	59 (4)	82 (18)
	3 <sup>ra</sup>	78 (18)	64 (6)	75 (14)
Malestar	1 <sup>ra</sup>	54 (7)	30 (2)	18 (0)
	2 <sup>da</sup>	49 (7)	30 (2)	14 (4)
	3 <sup>ra</sup>	45 (7)	28 (2)	29 (7)
Mialgia	1 <sup>ra</sup>	45 (6)	24 (2)	57 (14)
	2 <sup>da</sup>	40 (6)	23 (2)	57 (14)
	3 <sup>ra</sup>	36 (6)	23 (2)	46 (11)
Artralgia	1 <sup>ra</sup>	23 (2)	12 (1)	21 (4)
	2 <sup>da</sup>	21 (3)	11 (<1)	14 (4)
	3 <sup>ra</sup>	21 (3)	10 (<1)	29 (7)
Cefalea	1 <sup>ra</sup>	45 (5)	29 (3)	43 (4)
	2 <sup>da</sup>	40 (6)	26 (2)	25 (7)
	3 <sup>ra</sup>	40 (6)	23 (4)	14 (0)
Náuseas	1 <sup>ra</sup>	18 (1)	12 (1)	18 (0)
	2 <sup>da</sup>	16 (2)	10 (1)	11 (0)
	3 <sup>ra</sup>	17 (1)	11 (<1)	18 (0)
Escalofríos	1 <sup>ra</sup>	NA <sup>b</sup>	NA <sup>b</sup>	25 (7)
	2 <sup>da</sup>	NA <sup>b</sup>	NA <sup>b</sup>	25 (4)



	3 <sup>ra</sup>	NA <sup>b</sup>	NA <sup>b</sup>	25 (7)	NA <sup>b</sup>
Fatiga	1 <sup>ra</sup>	NA <sup>b</sup>	NA <sup>b</sup>	18 (4)	NA <sup>b</sup>
	2 <sup>da</sup>	NA <sup>b</sup>	NA <sup>b</sup>	14 (4)	NA <sup>b</sup>
	3 <sup>ra</sup>	NA <sup>b</sup>	NA <sup>b</sup>	25 (7)	NA <sup>b</sup>
Fiebre (temperatura corporal $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ( $\geq 40^{\circ}$ o $\geq 41^{\circ}\text{C}$ ))	1 <sup>ra</sup>	3 (0)	2 (0)	4 (0)	4 (0)
	2 <sup>da</sup>	4 (0)	2 (0)	4 (0)	2 (0)
	3 <sup>ra</sup>	5 (0)	4 (0)	4 (0)	0
Anal./antipir. Uso <sup>c</sup>	1 <sup>ra</sup>	35 (-)	16 (-)	25 (-)	19 (-)
	2 <sup>da</sup>	27 (-)	11 (-)	14 (-)	13 (-)
	3 <sup>ra</sup>	26 (-)	14 (-)	14 (-)	10 (-)
Permaneci3 en Casa Debido a la Reacci3n <sup>d</sup>	1 <sup>ra</sup>	15 (-)	5 (-)	21 (-)	9 (-)
	2 <sup>da</sup>	11 (-)	4 (-)	18 (-)	8 (-)
	3 <sup>ra</sup>	8 (-)	2 (-)	11 (-)	10 (-)

Fuente: CSR V72P5 Tabla 14.3.1.1.3.1; Nota: Los n3meros (N) del encabezado, se refieren al total de sujetos con una respuesta presente para eventos adversos espont3neos. <sup>a</sup> La primera vacunaci3n para el grupo de, rMenB+OMV NZ comprendi3: inyecci3n 1 al mes 0 de los grupos rMenB0, rMenB01, rMenB02, rMenB012, rMenB06, rMenB016, rMenB026, e inyecci3n 4 al mes 6 para el grupo rMenB6; La primera vacunaci3n, del grupo placebo comprendi3: inyecci3n 1 al mes 0 del estudio del grupo de rMenB6, inyecci3n 2 para los grupos rMenB06, rMenB02, rMenB026, y rMenB0, inyecci3n 3 para los grupos de rMenB016 y rMenB01 e inyecci3n 4 para el grupo rMenB012; Segunda vacunaci3n, el grupo rMenB+OMV NZ comprendi3: inyecci3n 2 para los grupos rMenB01, rMenB016 y rMenB012, inyecci3n 3 para los grupos rMenB02 y rMenB026, e inyecci3n 4 para el grupo rMenB06; Segunda vacunaci3n, el grupo placebo comprendi3: inyecci3n 2 para el grupo rMenB6, inyecci3n 3 para los grupos rMenB06 y rMenB0 e inyecci3n 4 para los grupos rMenB01 y rMenB02; Tercera vacunaci3n, el grupo rMenB+OMV NZ comprendi3: inyecci3n 3 para el grupo rMenB012 e inyecci3n 4 para los grupos rMenB016 y rMenB026; Tercera vacunaci3n, grupo placebo comprendi3: inyecci3n 3 para el grupo rMenB6 e inyecci3n 4 para el grupo rMenB0. <sup>b</sup>NA= no corresponde ya que la reacci3n no fue recolectada; <sup>c</sup>conforme a lo definido por Brighton Collaboration; <sup>d</sup>recogidas como si o no.

### Perfil de Seguridad de rMenB+OMV NZ en Ni3os

Los datos de los cuatro estudios (V72P6, V72P12, V72P13 y V72P16) se han utilizado para caracterizar el perfil de seguridad de rMenB+OMV NZ en las poblaciones de lactantes. Los principales resultados de seguridad en ni3os se resaltan brevemente aqu3.

Los datos para los ni3os que recibieron dos dosis de rMenB+OMV NZ a los 24 y 26 o a los 40 y 42 meses de edad, con un an3lisis adicional llevado a cabo mediante la combinaci3n de datos de los esquemas de 24 y 26-meses de los estudios V72P12E1 y V72P13E2, y mediante la combinaci3n de datos de los esquemas de 40 y 42-meses de los estudios V72P6E1 y V72P9E1.

Luego de la vacunaci3n con rMenB+OMV NZ en ni3os con una primera dosis a los 24 o 40 meses de edad, las reacciones locales solicitadas m3s frecuentemente reportadas fueron dolor/sensibilidad, seguido por eritema (Tabla 14); las reacciones sist3micas reportadas con m3s frecuencia fueron irritabilidad seguida de somnolencia y cambio en los h3bitos alimenticios (Tabla 14). La mayor3a de las reacciones locales y sist3micas fueron transitorias y de gravedad leve o moderada. Los porcentajes de sujetos con fiebre fluctuaron de 10% a 28% en este grupo etario. Cabe destacar que las tasas fueron



menores a medida que aumentaba la edad de los sujetos. La temperatura corporal  $\geq 41^{\circ}\text{C}$  fue muy infrecuente (0%). Como ya se observó en grupos jóvenes y mayores de edad, la fiebre asociada a la vacunación con rMenB+OMV NZ fue previsible, ocurrió tempranamente después de la vacunación, fue transitoria, y la mayoría se resolvió dentro de los 2 días. Los eventos de fiebre que fueron atendidos por médicos fueron consistentes con aquellos eventos que ocurrieron en un muy pequeño porcentaje de niños (no más de 3%). En general, este perfil de reactividad es consistente con el presentado por sujetos jóvenes y adultos.



**Tabla 14 Reacciones Locales y Sistémicas Solicitadas por Vacunación en Niños (24 a 40 Meses de edad en la Primera Vacunación)**

Porcentajes de Sujetos con Cualquier Reacción (Severa)							
	Iny.	V72P12E1	V72P13E2	B24 26	V72P6E1	V72P9E1	B40 42 <sup>b</sup>
	#	B24 26 <sup>a</sup>	B24 26 <sup>a</sup>	Total <sup>a</sup>	B40 42 <sup>b</sup>	B40 42 <sup>b</sup>	Total
N	1	54	112	166	42	41	83
	2	51-52	108-109	160-161	41	37	78
Eritema	1	72 (2)	77 (0)	75 (1)	98 (0)	93 (0)	95 (0)
	2	60 (0)	73 (1)	69 (1)	93 (0)	97 (0)	95 (0)
Induración	1	50 (0)	49 (0)	49 (0)	33 (0)	41 (0)	37 (0)
	2	42 (0)	56 (0)	52 (0)	49 (0)	49 (0)	49 (0)
Tumefacción	1	35 (0)	31 (0)	33 (0)	48 (0)	27 (0)	37 (0)
	2	37 (0)	39 (0)	38 (0)	63 (0)	41 (0)	53 (0)
Sensibilidad	1	87 (26)	88 (10)	87 (15)	NA	NA	NA
	2	81 (35)	89 (18)	86 (24)	NA	NA	NA
Dolor	1	NA	NA	NA	93 (21)	83 (7)	88 (14)
	2	NA	NA	NA	85 (15)	95 (24)	90 (19)
Cambio	1	46 (2)	34 (0)	38 (1)	38 (2)	32 (2)	35 (2)
Hab. Alim.	2	40 (4)	36 (3)	37 (3)	34 (0)	35 (3)	35 (1)
Somnolencia	1	33 (2)	46 (0)	42 (1)	48 (5)	49 (7)	48 (6)
	2	35 (0)	46 (3)	43 (2)	37 (2)	46 (8)	41 (5)
Vómito	1	11 (2)	8 (0)	9 (1)	2 (0)	2 (0)	2 (0)
	2	8 (2)	5 (0)	6 (1)	0 (0)	11 (0)	5 (0)
Diarrea	1	37 (0)	13 (0)	20 (0)	14 (0)	5 (0)	10 (0)
	2	13 (4)	12 (0)	13 (1)	2 (0)	5 (0)	4 (0)
Irritabilidad	1	52 (7)	59 (2)	57 (4)	76 (7)	59 (0)	67 (4)
	2	44 (4)	58 (5)	54 (4)	59 (5)	62 (5)	60 (5)
Inusual	1	28 (2)	33 (1)	31 (1)	NA	NA	NA
Llanto	2	29 (4)	27 (3)	27 (3)	NA	NA	NA
Artralgia	1	NA	NA	NA	31 (7)	22 (2)	27 (5)
	2	NA	NA	NA	22 (7)	19 (5)	21 (6)
Cefalea	1	NA	NA	NA	10 (0)	10 (0)	10 (0)
	2	NA	NA	NA	10 (2)	11 (0)	10 (1)
Rash	1	4 (0)	7 (3)	6 (2)	2 (2)	5 (0)	4 (1)
	2	0	6 (0)	4 (0)	5 (0)	3 (0)	4 (0)
Fiebre ≥ 38°C	1	28 (0)	21 (0)	23 (0)	10 (0)	15 (0)	12 (0)
(≥41°C)	2	25 (0)	26 (0)	25 (0)	12 (0)	11 (0)	12 (0)
Antipir. Prev	1	15	14	14	52	46	49



	2	22	26	24	51	35	44
Antipir. Trat	1	20	18	19	10	12	11
	2	14	22	19	10	8	9

Nota: Los números (N) del encabezado, se refieren al total de sujetos (o rangos de sujetos totales) con una respuesta presente para eventos adversos espontáneos.

<sup>a</sup> B 24-26: rMenB+OMV NZ administrada en niños que no recibieron vacunación previa a los 24, y 26 meses de edad de los estudios V72P12E1 o V72P13E2; <sup>b</sup> B 40-42: rMenB+OMV NZ administrada en niños que no recibieron vacunación previa a los 40, y 42 meses de edad de los estudios V72P6E1 o V72P9E1;

### Perfil de Seguridad de rMenB+OMV NZ en Niños Pequeños

El perfil de seguridad de rMenB+OMV NZ en niños pequeños que no recibieron vacunación previa proviene de los estudios V72P13E1 y V72P12E1 (Tabla 15, Tabla 16).

En el estudio V72P13E1, los niños pequeños que no recibieron tratamiento inmunológico previo recibieron 2 dosis con un intervalo de al menos 2 meses ya sea a los 12, 14 o 13, 15 meses de edad con o sin administración en forma concomitante de la vacuna MMRV (es decir, sarampión, paperas, rubeola y varicela) vacuna de combinación de virus vivos atenuados (Priorix Tetra). Las reacciones locales y sistémicas se recogieron para los días 1-7 después de la vacunación con rMenB+OMV NZ y para los días 1-28 después de la vacunación con MMRV.

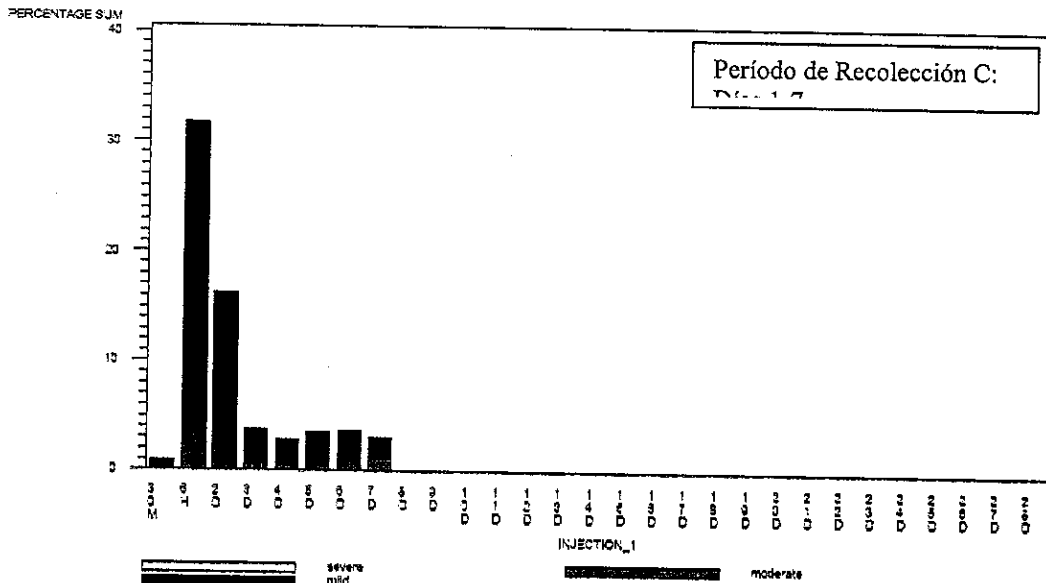
Las reacciones locales y sistémicas más comúnmente reportadas después de la primera y la segunda vacunación con el esquema de 2 dosis de rMenB+OMV NZ en niños pequeños que no recibieron tratamiento inmunológico previo fueron eritema, sensibilidad e irritabilidad (CSR V72P13E1, Tabla 12.2.3.1-1 y Tabla 12.2.3.1-2). Dentro de los días 1-7 de la primera vacunación con rMenB+OMV NZ para el grupo del esquema de 13, 15 meses (es decir, sin vacunación concomitante con MMRV, (el grupo B13-15 M12), las reacciones locales y sistémicas solicitadas se reportaron en un porcentaje más alto de sujetos que para el grupo del esquema de 12, 14 meses (es decir, con MMRV concomitante, (el grupo B+M12-14). Similar a lo observado para los lactantes menores después del esquema de 3 dosis a los 2, 4, 6 meses de edad, la mayoría de estas reacciones locales y sistémicas fueron leves o moderadas en naturaleza y transitorias. Se reportó más fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  dentro de los 7 días de la vacunación cuando se administró de manera concomitante con la vacuna MMRV que cuando rMenB+OMV NZ se administró sola (46% vs. 37%, véanse los datos para la primera vacunación de rMenB+OMV NZ del grupo; Tabla 16).

Se hizo un análisis más detallado de la fiebre al comparar los índices de fiebre diaria del mes (días 1-28) después de la vacunación a los 12 meses de edad en los grupos de tratamiento con rMenB+OMV NZ sola (grupo 12B13M), MMRV sola (grupo 12M13B15B) y la vacunación concomitante (grupo 12B12M). Se reportó más fiebre durante los días 1-4 después de la administración de la vacuna rMenB+OMV NZ sola y durante 5-28 días después de la administración de la vacuna MMRV sola. Cuando se administró rMenB+OMV NZ de manera concomitante con la vacuna MMRV, los índices de fiebre demostraron una tendencia hacia un aditivo más que un efecto sinérgico de las dos vacunaciones, es decir, se reportó fiebre durante un período de 1-3 días así como también durante un período de 5-28 días después de la vacunación. La mayor parte de la fiebre fue leve a moderada en intensidad en todos los grupos. El índice y la magnitud de fiebre fue similar entre las vacunas rMenB+OMV NZ y MMRV.



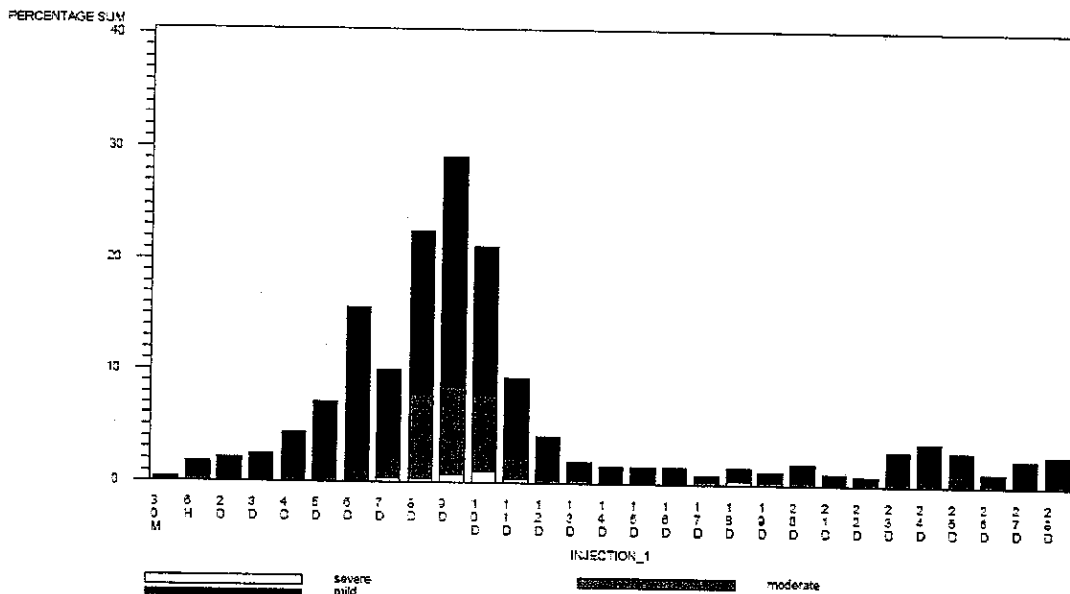
Por lo tanto, los índices generales de fiebre de rMenB+OMV NZ fueron comparables con el de MMRV, una vacuna aprobada y aceptada en Europa. Además, la fiebre asociada a la vacunación con rMenB+OMV NZ fue previsible, ocurrió inmediatamente después de la vacunación, fue transitoria, y la mayoría se resolvió dentro de los 2 días.

**Figura 8 Índice de Fiebre Diaria después de la Administración de rMenB+OMV NZ Sola a los 12 Meses - Grupo 12B13M**



Fuente: CSR V72P13E1, Figura 12.2.3.1-1a; Se tomó la fiebre para los días 1-7 después de rMenB+OMV NZ; Leve- 38°C – 38,9°C, Moderada- 39,0°C – 39,9, Severa - ≥ 40,0°C;

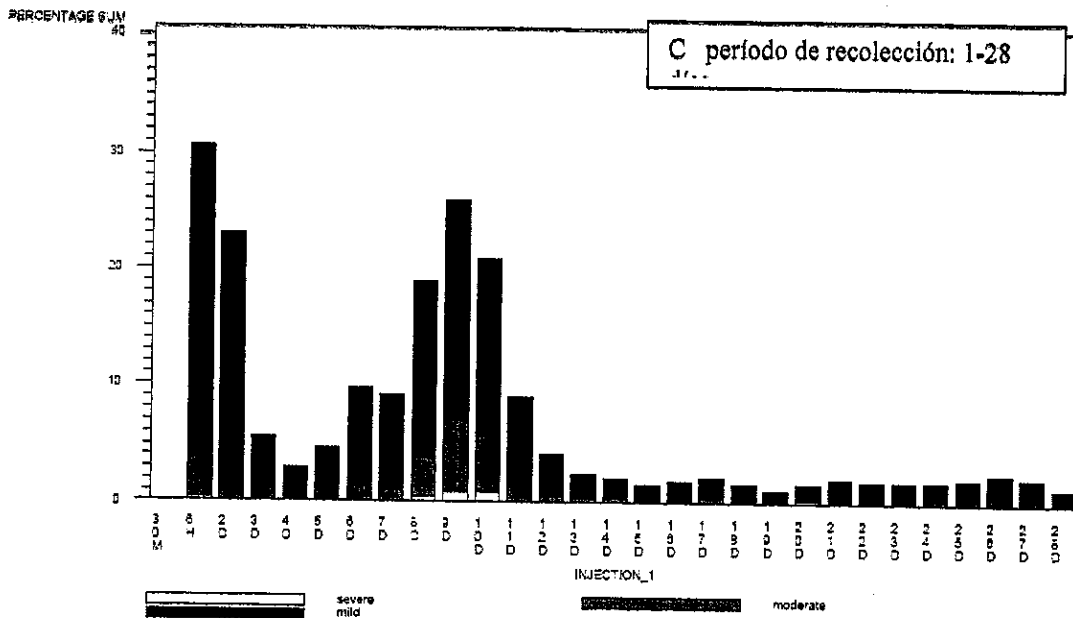
**Figura 9 Índice de Fiebre Diaria después de la Administración de MMRV sola a los 12 Meses -- Grupo 12M13B15B**



Fuente: CSR V72P13E1, Figura 12.2.3.1-1b; Se tomó la fiebre para los días 1-7 después de rMenB+OMV NZ; Leve- 38°C – 38,9°C, Moderada- 39,0°C – 39,9, Severa - ≥ 40,0°C.



Figura 10 Índice de Fiebre Diaria después de la Administración de rMenB+OMV NZ y MMRV a los 12 Meses - Grupo 12B12M



Fuente: CSR V72P13E1, Figura 12.2.3.1-1c; Se tomó la fiebre para los días 1-7 después de rMenB+OMV NZ; Leve- 38°C – 38,9°C, Moderada- 39,0°C – 39,9, Severa - ≥ 40,0°C;

Además, las reacciones locales y sistémicas más frecuentemente reportadas a lo largo de las vacunaciones en niños pequeños del estudio V72P12E1 que recibieron un esquema de dos dosis de rMenB+OMV NZ a los 12 y 14 meses de edad o a los 18 y 20 meses de edad fueron eritema, sensibilidad e irritabilidad (Tabla 15, Tabla 16). In study V72P12E1 fever  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  within 7 days of vaccination with each of two-doses of rMenB+OMV NZ was reported by 31%-35% of subjects in the 12, 14 months of age schedule and by 27%-29% of subjects in the 18, 20 months of age schedule. Esto sugiere que la tasa de fiebre tiende a descender con el aumento de la edad.

Novartis Argentina S.A.  
Dr. Lucía Jerončić  
Director Técnico  
MN 14840

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtziay  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico: M.N. 11521  
Acreditado



**Tabla 15 Reacciones Locales y Sistémicas Solicitadas por Vacunación en Niños Pequeños (24 a 18 Meses de edad en la Primera Vacunación)**

Porcentajes de Sujetos con Cualquier Reacción (Grave)							
	Iny. #	B13-15 M12 <sup>a</sup>	B+M12-14 <sup>b</sup>	B12-14 <sup>c</sup>	B18-20 <sup>d</sup>		
<b>N</b>	1	284	117	239	51		
	2	281	116	237	51		
	3	275-276	-	-	-		
<b>General</b>	<b>Eritema</b>	1	42 (0)	73 (0)	63 (0)	63 (0)	
		2	62 (0)	60 (0)	62 (0)	65 (0)	
		3	58 (0)	-	-	-	
	<b>Induración</b>	1	19 (0)	53 (0)	47 (0)	39 (0)	
		2	40 (0)	46 (0)	43 (0)	47 (0)	
		3	42 (0)	-	-	-	
	<b>Tumefacción</b>	1	11 (0)	32 (0)	34 (0)	29 (0)	
		2	29 (0)	28 (0)	30 (0)	35 (0)	
		3	30 (0)	-	-	-	
	<b>Sensibilidad</b>	1	20 (1)	61 (11)	63 (14)	69 (14)	
		2	56 (10)	67 (18)	60 (11)	63 (12)	
		3	66 (16)	-	-	-	
	<b>rMenB + OMV NZ</b>	<b>Eritema</b>	1	-	68 (0)	63 (0)	63 (0)
			2	62 (0)	60 (0)	62 (0)	65 (0)
			3	58 (0)	-	-	-
<b>Induración</b>		1	-	49 (0)	47 (0)	39 (0)	
		2	40 (0)	46 (0)	43 (0)	47 (0)	
		3	42	-	-	-	
<b>Tumefacción</b>		1	-	31 (0)	34 (0)	29 (0)	
		2	29 (0)	28 (0)	30 (0)	35 (0)	
		3	30 (0)	-	-	-	
<b>Sensibilidad</b>		1	-	57 (10)	63 (14)	69 (14)	
		2	56 (10)	67 (18)	60 (11)	63 (12)	
		3	66 (16)	0	0	0	
<b>MMRV</b>		<b>Eritema</b>	1	42 (0)	44 (0)	-	-
		<b>Induración</b>	1	19 (0)	15 (0)	-	-
		<b>Tumefacción</b>	1	11 (0)	9 (0)	-	-
	<b>Sensibilidad</b>	1	20 (1)	33 (3)	-	-	

Nota: Los números (N) del encabezado, se refieren al total de sujetos (o rangos de sujetos totales) con una respuesta presente para eventos adversos espontáneos.

<sup>a</sup> V72P13E1: rMenB+OMV NZ a los 13 y 15 meses de edad, MMRV a los 12 meses de edad; <sup>b</sup> V72P13E1: MenB+OMV NZ y MMRV administradas en forma concomitante a los 12 meses de edad, rMenB+OMV NZ a los 14 meses de edad; <sup>c</sup> V72P12E1: rMenB+OMV NZ a los 12 y 14 meses de edad; <sup>d</sup> V72P12E1: rMenB+OMV NZ a los 18 y 20 meses de edad



**Tabla 16**
**Reacciones Sistémicas Solicitadas por Vacunación en Niños Pequeños (12 a 18 Meses de edad en la Primera Vacunación)**

Porcentajes de Sujetos con Cualquier Reacción (Severa)					
	Iny. #	B13-15 M12 <sup>a</sup>	B+M12-14 <sup>b</sup>	B12-14 <sup>c</sup>	B18-20 <sup>d</sup>
N	1	283-284	116-117	238-239	51
	2	281	116	235-237	51
	3	274-276	-	-	-
Cambio en Hab. Allm.	1	25 (1)	38 (0)	40 (2)	25 (2)
	2	34 (1)	37 (3)	35 (4)	37 (6)
	3	30 (2)	-	-	-
Somnolencia	1	30 (<1)	47 (1)	44 (3)	41 (2)
	2	39 (1)	41 (0)	33 (2)	31 (0)
	3	39 (1)	-	-	-
Vómito	1	7 (0)	2 (0)	8 (<1)	10 (0)
	2	5 (<1)	3 (1)	8 (0)	2 (0)
	3	3 (0)	-	-	-
Diarrea	1	16 (1)	29 (20)	18 (0)	25 (0)
	2	15 (0)	22 (0)	15 (<1)	10 (0)
	3	15 (0)	-	-	-
Irritabilidad	1	43 (1)	70 (3)	65 (5)	45 (2)
	2	60 (2)	63 (3)	53 (6)	53 (4)
	3	56 (3)	-	-	-
Llanto Inusual	1	19 (1)	35 (2)	34 (4)	25 (4)
	2	28 (1)	36 (3)	28 (4)	27 (4)
	3	27 (1)	-	-	-
Rash	1	7 (3)	8 (1)	5 (1)	10 (2)
	2	5 (2)	3 (2)	4 (1)	8 (2)
	3	4 (1)	-	-	-
Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ( $\geq 41^{\circ}\text{C}$ )	1	24 (0)	46 (0)	35 (<1)	27 (0)
	2	37 (0)	43 (0)	31 (0)	29 (0)
	3	35 (0)	-	-	-
Antipir. Med. Utilizada	1	23	57	-	-
	2	42	50	-	-
	3	39	0	-	-
Antipir. Prev	1	-	-	21	16
	2	-	-	19	18
	3	-	-	-	-
Antipir. Trat	1	-	-	28	18
	2	-	-	23	22



Nota: Los números (N) del encabezado, se refieren al total de sujetos (o rangos de sujetos totales) con una respuesta presente para eventos adversos espontáneos.

<sup>a</sup> V72P13E1: rMenB+OMV NZ a los 13 y 15 meses de edad, MMRV a los 12 meses de edad; <sup>b</sup> V72P13E1: MenB+OMV NZ y MMRV administradas en forma concomitante a los 12 meses de edad, rMenB+OMV NZ a los 14 meses de edad; <sup>c</sup> V72P12E1: rMenB+OMV NZ a los 12 y 14 meses de edad; <sup>d</sup> V72P12E1: rMenB+OMV NZ a los 18 y 20 meses de edad.

### **Perfil de Seguridad de rMenB+OMV NZ en Lactantes Mayores sin Vacunación Previa**

En el estudio V72P9, los lactantes mayores que no recibieron tratamiento inmunológico previo recibieron rMenB+OMVNZ o rMenB (es decir, la formulación de la vacuna sin OMV) a los 6, 8 y 12 meses de edad. En general, el perfil de reactogenicidad fue similar al de los lactantes menores, ver debajo.

Las reacciones locales más comúnmente inducidas después de cada una de las tres vacunaciones con rMenB+OMV NZ (N=27) fueron eritema, induración, irritabilidad, somnolencia y cambios en los hábitos alimenticios (CSR V72P9, Tabla 12.2.3-1, Tabla 12.2.3-2). La mayoría de las reacciones fueron leves o moderadas en naturaleza y transitorias. Se reportó fiebre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) por el 4%-11% de los sujetos entre las vacunaciones y un sujeto (4%) reportó temperatura corporal  $\geq 40^{\circ}\text{C}$ .

### **Perfil de Seguridad de rMenB+OMV NZ en Lactantes**

Los datos de los cuatro estudios (V72P6, V72P12, V72P13 y V72P16) se han utilizado para caracterizar el perfil de seguridad de rMenB+OMV NZ en las poblaciones de lactantes. Los principales resultados de seguridad en esta población se resaltan brevemente aquí.

La mayoría de los datos de seguridad para rMenB+OMV NZ en lactantes menores provienen de sujetos de los estudios V72P12 y V72P13, quienes recibieron un esquema de 3 dosis a los 2, 4, 6 meses de edad administradas en forma concomitante con las vacunas de rutina para lactantes (es decir, Infanrix Hexa [vacuna combinada DTaP-IPV-HBV-Hib] y la vacuna conjugada neumocócica heptavalente, Prevenar). También se analizaron otros esquemas en lactantes como se debate a continuación; aquí se los presenta comparados con el perfil de seguridad del esquema 2, 4, 6 para el cual la base de datos es más amplia.

### ***rMenB+OMV NZ con vacunas concomitantes de rutina administradas en un esquema de tres dosis a lactantes menores***

*Tres dosis de rMenB+OMV NZ con o sin vacunas concomitantes de rutina para lactantes a los 2, 4, 6 meses de edad.*

Cada una de las reacciones locales y sistémicas en el grupo de tratamiento con rMenB+OMV NZ y vacunas concomitantes de rutina en los estudios V72P12 (N=624) y V72P13 (N=2478) fueron reportadas por un porcentaje de sujetos muy similar (Tabla 17 y Tabla 18). Se llevó a cabo un análisis combinado en 3102 lactantes de ambos estudios, expuestos a, por lo menos, una dosis de rMenB+OMV NZ con vacunas concomitantes de rutina.

Las reacciones locales más frecuentemente reportadas después de la vacunación con rMenB+OMV NZ con las vacunas concomitantes de rutina (es decir, grupo de tratamiento con rMenB+OMV NZ + Rutina) fueron sensibilidad seguida de eritema e induración. En el grupo de tratamiento con

