

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

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.



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.

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 debería 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.

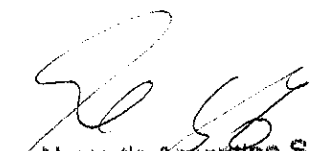
El tapón de la jeringa puede contener látex de caucho natural. Aunque el riesgo de desarrollar reacciones alérgicas es muy pequeño, los profesionales de la salud deberán considerar los beneficios y los riesgos antes de administrar esta vacuna a sujetos con un historial conocido de hipersensibilidad al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

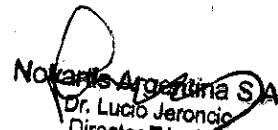
Interacciones

Uso con otras vacunas

9



Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farm. Mariña Motta
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada



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

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, poliomeilitis 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

Información para profesionales médicos

Bexsero cuenta con un Plan de Gestión de Riesgos (conjunto de actividades en Farmacovigilancia) cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los vacunados, cuando se usa utiliza de acuerdo a las condiciones de uso recomendadas.

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.



NOVARTIS

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

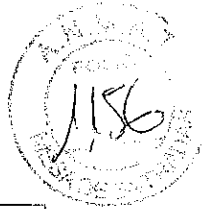
En Uruguay:

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 revision: October 2013


Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farm. Marina Motta
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada


Novartis Argentina S.A.
Dr. Luis Torricio
Director Técnico
MN 14840



ANMAT ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES	1.2.VAC
	REM REGISTRO DE VACUNAS	

Semilla de Trabajo

El proceso se lleva a cabo mediante los siguientes pasos:

- Semilla Maestra
- Expandir el Cultivo
- Cosechar
- Distribuir en Viales Estériles
- Congelar y Almacenar los Viales

Descripción de procesos de fabricación y controles de procesos

Proceso de Fermentación y Cosecha

La producción se basa en un sistema de lote de semillas. Se utilizan semillas de trabajo de del serogrupo B (cepa NZ 98/254) de *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*) para preparar un inóculo. Durante el paso de fermentación, se expande el cultivo de *N. meningitidis* y se cosecha por centrifugación. Los sólidos celulares, que contienen las vesículas de la membrana externa (OMV), se inactivan por la adición de desoxicolato de sodio y se lavan. Luego, el cultivo se centrifuga y se recupera el sobrenadante. El lote de fermentación se define como el producto de una operación de fermentación simple a través de la recuperación del sobrenadante.

Proceso de Purificación

Una vez recuperado el sobrenadante, las OMV se purifican y se reducen sus tamaños por una serie de operaciones de concentración, diafiltración, filtración, y sonicación. Un lote de purificación es el producto de purificación de un lote de recuperación de sobrenadante.

Filtración Estéril

El pre granel concentrado de OMV se filtra en forma estéril y se distribuye en botellas de vidrio de 10l.

Almacenamiento

El granel concentrado de OMV puede almacenarse en botellas de vidrio a 2-8°C durante hasta 36 meses.

Transporte

El pre granel concentrado de OMV elaborado en Siena se transporta a 2-8°C a Rosia para el paso de filtración estéril final en camiones refrigerados, equipados con monitores de temperatura.

3.8 Envases/s primario/s: Presentaciones: **JERINGA PRELLENADA**

3.9 Contenido por unidad de venta:

1 JERINGA PRELLENADA MONODOSIS CON O SIN AGUJAS
10 JERINGAS PRELLENADAS MONODOSIS CON O SIN AGUJAS

3.10 Período de vida útil: **24 MESES**

3.11 Forma de conservación (rango de temperatura, influencia de la humedad y sensibilidad a la luz):


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

3.11.1 Forma de conservación de la forma farmacéutica reconstituida (rango de temperatura, influencia de la humedad y sensibilidad a la luz):

N/A

3.12. Condición de expendio propuesta: **VENTA BAJO RECETA**

3.13 Restricciones de uso: **N/A**


Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farm. Marina Motta
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada


Novartis Argentina S.A.
Luiso Sorocchia
Director Técnico
MN 14840



Expediente: 1-47-20525-13-6
NOVARTIS ARGENTINA SA
BEXERO
NUEVO PRODUCTO


EVALUACION DE EXPEDIENTES

MARINA ROSSI

Cumplido, vuelva.

Se remiten las presentes actuaciones para su evaluación.

Fecha de solicitud de evaluación: 23 de Septiembre de 2014


Biq. Patricia Aprea
Dirección de Evaluación de Biológicos y
Radiofarmacos

DIRECCION DE EVALUACION Y CONTROL DE BIOLOGICOS Y
RADIOFARMACOS
BUENOS AIRES, 23 de Septiembre de 2014



INFORME TECNICO
PRODUCTO BEXSERO
NOVARTIS ARGENTINA
Expediente 1-47-0000-020525/13-6
Inscripción de Vacunas

INFORME TÉCNICO

1. INFORMACIÓN GENERAL RELACIONADA CON LA SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN

1.1. DE LA AUTORIZACIÓN

Solicitud de autorización de registro de vacuna presentada por NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Marco Regulatorio bajo el cual se presenta: Disposición 705/2005.

Documentación presentada: El expediente 1-47-0000-020525-13-6 se presenta por Mesa de Entradas de ANMAT el 13 de Diciembre de 2013

Marco Regulatorio aplicable: Disposición (ANMAT) 705/2005

1.1.a. NOMBRE DEL PRODUCTO: BEXSERO

1.1.b. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO: Proteína recombinante de fusión NHBA de *Neisseria meningitidis* del grupo B, Proteína recombinante NadA de *Neisseria meningitidis* del grupo B, Proteína recombinante de fusión fHbp de *Neisseria meningitidis* del grupo B, Vesícula de membrana externa (OMV) de *Neisseria meningitidis* del grupo B cepa NZ98/254.

1.1.c. INDICACIONES PARA LAS CUALES SE SOLICITA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN: Inmunización activa de individuos a partir de 2 meses de edad frente a enfermedad meningocócica.

1.1.d. ANTECEDENTES DEL PRODUCTO

- **Información sobre autorizaciones de comercialización emitidas por otras Autoridades Sanitarias:** A folio 69 del expediente se adjunta Certificado de Producto Medicinal (CPP) del producto emitido por la EMA.

1.2. DEL SOLICITANTE

Establecimiento Novartis Argentina S.A.. Habilitado por disposición ANMAT N° 7105/04 en el rubro. *Importador y Exportador de Drogas, Especialidades Medicinales y Productos de Higiene personal, Cosméticos y Perfumes. (Nueva estructura).*

1.3. DE LAS PLANTAS ELABORADORAS Y OTROS ACTORES INTERVINIENTES EN LA PRODUCCIÓN, CONTROL Y EN LA IMPORTACIÓN DEL MEDICAMENTO[#]

[#] *esto último en caso de productos elaborados en plantas localizadas en el exterior*

- Novartis Vacunas y Diagnostics S.r.l., Bellaria 53018, Rosia, Italia. Elaboración y pruebas de control de calidad de las Semillas Maestra y de Trabajo, Fermentación, cosecha y purificación de OMV, Filtración estéril de OMV, Pruebas de control de

92



calidad, Liberación de lote de principio activo. Formulación, Llenado, inspección etiquetado y empaque, Control de calidad, Liberación lote Bexsero. A folio 55 se presenta Certificado de cumplimiento de BPF emitido el 24 de enero de 2013 para la planta.

- Novartis Vacunas y Diagnostics S.r.l., Vía Fiorentina, 1, 53100, Siena, Italia. Almacenamiento y pruebas de control de calidad de semilla maestra y de trabajo, Fermentación, cosecha y purificación de OMV, Pruebas de Control de Calidad. A folio 45 se presenta Certificado de cumplimiento de BPF emitido el 16 de septiembre de 2013 para la planta
- Sandoz GmbH, Biochemiestraße 10, A-6250 Kundl, Austria. Fermentación, cosecha y purificación de NHBA, fHbp, NadA y OMV. A folio 31 se presenta Certificado de cumplimiento de BPF emitido el 30 de septiembre de 2013 para la planta

1.4. EVALUACIÓN

1.4.a. Evaluadores intervinientes: Evaluación técnica de Calidad: Bioq. Marina Rossi,

1.4.b. PROCESO DE EVALUACIÓN

La solicitud de autorización de comercialización del producto BEXSERO fue presentada ante ANMAT en fecha 13 de diciembre de 2013.

El expediente fue evaluado por el servicio de inmunología emitiéndose un corte de plazo con solicitud de información adicional en fecha 9 de abril de 2014. La empresa presentó la respuesta al corte en fecha 19 de septiembre de 2014.

2. Resumen de la evaluación técnica

2.1. INTRODUCCIÓN Y DATOS GENERALES DEL PRODUCTO

El producto BEXSERO es una suspensión inyectable en jeringa precargada contra antígenos de meningococo grupo B.

Evaluación de Calidad

2.2.a. ASPECTOS RELACIONADOS CON LOS PRINCIPIOS ACTIVOS

2.2.a.1. INTRODUCCIÓN

BEXSERO es una vacuna meningocócica multicomponente que contiene como principios activos los siguientes componentes:

- .- Proteína recombinante de fusión NHBA de *Neisseria meningitidis* del grupo B
- .- Proteína recombinante NadA de *Neisseria meningitidis* del grupo B
- .- Proteína recombinante de fusión fHbp de *Neisseria meningitidis* del grupo B
- .- Vesículas de membrana externa de *Neisseria meningitidis*

2.2.a.2. PRINCIPIO ACTIVO

NOMENCLATURA:

- .- Proteína recombinante de fusión NHBA de *Neisseria meningitidis* del grupo B
- .- Proteína recombinante NadA de *Neisseria meningitidis* del grupo B
- .- Proteína recombinante de fusión fHbp de *Neisseria meningitidis* del grupo B



- Vesículas de la membrana externa (OMV) de *Neisseria meningitidis* del grupo B

Denominación Común Internacional (DCI): Proteína recombinante de fusión NHBA de *Neisseria meningitidis* del grupo B

Estructura: La proteína recombinante de fusión NHBA (proteína 287-953) es un producto de proteína de fusión de 287 (Antígeno de Unión a Heparina Neisserial), un componente antigénico principal, y 953, una proteína accesoria con una actividad bactericida menos pronunciada pero que aumenta la inmunogenicidad de su contraparte fusionada. En la naturaleza, el NHBA se expresa sobre la superficie celular de *Neisseria meningitidis*. El NHBA es capaz de unirse a heparina y la unión a sulfato de heparina está asociada con una resistencia aumentada a la actividad asesina de los sueros humanos normales.

La proteína 287 está derivada de la cepa NZ98/254 del serogrupo B y la proteína 953 está derivada de la cepa 2996 del serogrupo B. La proteína de fusión se expresa vía fermentación bacteriana por métodos de tecnología estándares de ADN recombinante en *Escherichia coli*.

La proteína recombinante de fusión NHBA está compuesta por 26492 aminoácidos de antígeno 287 y por 20187 aminoácidos de antígeno 953, donde las proteínas están vinculadas por seis aminoácidos. El género de fusión se clonó en el vector de expresión pET-24b(+). El clon resultante, 283-953-K, se introdujo posteriormente en la cepa BL21 (DE3) de *E. coli*, donde la expresión de la proteína recombinante de fusión NHBA se indujo por Isopropil- β -D-tiogalactopiranosida (IPTG).

La secuencia de aminoácidos predicha a partir de la secuencia de nucleótidos conocida da cuenta de una cadena de polipéptidos de 644 aminoácidos con un punto isoelectrónico teórico de 5,1.

La proteína NHBA tiene un peso molecular teórico de 67.589 Da con base en la secuencia de aminoácidos derivada a partir del cálculo por el servidor de proteómicas del sistema de análisis Expasy. La masa molecular de 67,7 kDa hallada en el análisis es consistente con el valor teórico esperado (67.728 Da) para la proteína.

Descripción del proceso productivo y de los controles en proceso

La producción se basa en un sistema de lote semilla. Se utilizan semillas de trabajo de *E. coli* 287-953K (que contiene el plásmido codificante para la proteína recombinante de fusión NHBA) para preparar el inóculo. Durante el paso de fermentación, se expande el cultivo de *E. coli*, luego de la inducción la proteína recombinante se expresa intracelularmente y se cosecha. El lote de fermentación se define como el producto de una operación de fermentación simple hasta la cosecha.

Una vez cosechado el caldo las bacterias se separan del sobrenadante vía centrifugación y la pasta celular resultante se homogeniza. Luego de solubilizar con urea y ajustar el pH el material se centrifuga y el sobrenadante se hace pasar por una serie de columnas de cromatografía y se filtra.

El granel concentrado se distribuye en botellas PETG de 1 litro que se congelan y almacenan a temperatura menor a -15°C

Validación del Proceso: Se han definido parámetros operacionales para controlar el desempeño del proceso y pueden categorizarse en dos grupos: críticos y no críticos.

Se ha validado la reutilización de las columnas de cromatografía, el período de vida útil de las membranas y el transporte del granel desde Austria a la planta de Rosía

Handwritten signature or initials.

