

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	1 mes después de 2 ^{da} dosis % 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)
	12 meses después de 2 ^{da} dosis % seropositivo (95% CI) GMT hSBA (95% CI)	-	N=68 74% (61-83) 14 (9,4-20)	-
NadA	1 mes después de 2 ^{da} dosis % 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)
	12 meses después de 2 ^{da} dosis % seropositivo (95% CI) GMT hSBA (95% CI)	-	N=68 97% (90-100) 70 (47-104)	-
PorA P1.4	1 mes después de 2 ^{da} dosis % 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)
	12 meses después de 2 ^{da} dosis % seropositivo (95% CI) GMT hSBA (95% CI)	-	N=68 18% (9-29) 1,65 (1,2-2,28)	-
NHBA	1 mes después de 2 ^{da} dosis % seropositivo (95% CI) GMT hSBA (95% CI)	-	N=46 63% (48-77) 11 (7,07-16)	N=100 97% (91-99) 38 (32-45)
	12 meses después de 2 ^{da} dosis % 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.

5


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


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

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

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 Pl.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.

7

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

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

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.



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



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

