

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.

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.

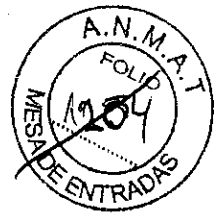
Tabla 5. Porcentaje de adolescentes con serorrespuesta y aumento de los títulos bacteriémicos de, al menos, 4 veces un mes después de las dos dosis de Bexsero administradas según dos esquemas distintos de dos dosis, estratificados según los títulos previos a la vacunación

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.

8

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

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



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.

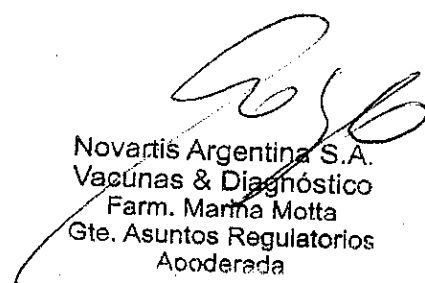
Se utiliza kanamicina en el proceso inicial de fabricación y se remueve en fases posteriores del proceso. Los niveles de kanamicina, si los hay, son inferiores a 0,01 microgramos por dosis.

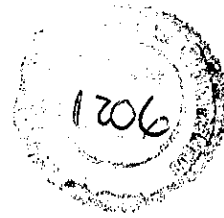
Interacciones

Uso con otras vacunas

9


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


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



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.

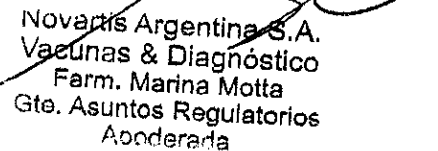
No hubo evidencias de toxicidad fetal o materna ni de efectos en el embarazo, el comportamiento materno, la fertilidad femenina o el desarrollo postnatal en un estudio en el que se administró Bexsero a conejas en dosis unas 10 veces superiores a las de los humanos basadas en el peso corporal.

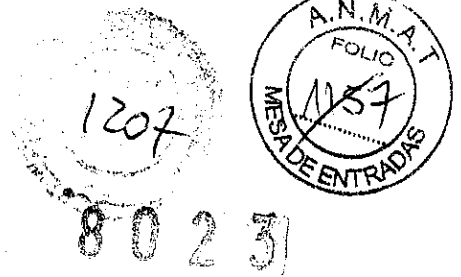
Lactancia

No hay información disponible sobre la seguridad de la vacuna en las mujeres y sus hijos durante el período 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.


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



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, poliomelitis 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.

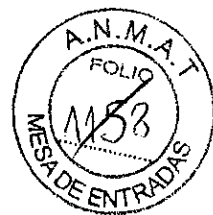
Las reacciones adversas (tras inmunización primaria o dosis de refuerzo) que se considera que pueden estar, al menos, posiblemente relacionadas con la vacunación se han clasificado por frecuencia.



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



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



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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 44524
Apoderado

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



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 ALCANCE 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 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



1210



8023

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

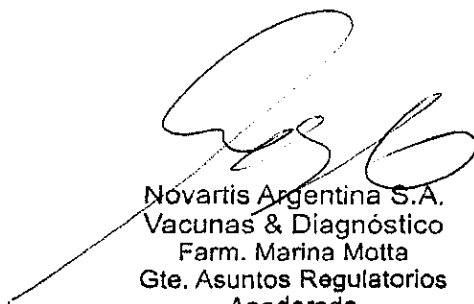
En Uruguay:

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.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



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



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2015- Año Del Bicentenario Del Congreso De Los Pueblos Libres".



BEXSERO - Vacuna Meningocócica multicomponente del grupo B
(Recombinante, adsorbida)
Novartis Argentina S. A

Descripción

Bexsero es una vacuna multicomponente contra el Meningococo B, compuesta de tres antígenos de proteínas recombinantes, y vesículas de la membrana externa:

- 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

Antecedentes

La enfermedad meningocócica invasiva se produce a nivel mundial. Aunque la incidencia varía en diferentes regiones del mundo, los lactantes, los niños y los adolescentes son los más vulnerables a la enfermedad invasiva en desarrollo. Los síntomas de la enfermedad ocurren rápidamente y por lo general producen consecuencias graves. A pesar de la disponibilidad de tratamiento médico y antibióticos efectivos, el 8% de los pacientes que contraen la enfermedad meningocócica invasiva europea mueren, y hasta 11-19% de sobrevivientes quedan con secuelas de por vida.

Más del 90% de las meningitis y septicemias meningocócicas son causadas por 5 de los 13 serogrupos meningocócicos, como serogrupos A, B, C, W-135.

La introducción de las vacunas conjugadas meningocócicas del serogrupo C, ha cambiado la epidemiología de la enfermedad en las naciones industrializadas, mostrando un potencial para un mayor control con los conjugados A, C, W-135, y dejando el serogrupo B como la causa predominante de la enfermedad.

El desarrollo de vacunas para la prevención de la enfermedad con el serogrupo B en las naciones industrializadas y de vacunas conjugadas para el serogrupo A para África podría llevar a un control global de la enfermedad meningocócica.

Se ha estimado una incidencia mundial del serogrupo B de entre 20.000 y 80.000 casos por año, lo que representa 2.000- 8.000 muertes por año.

El serogrupo B representa una alta proporción de casos de la enfermedad meningocócica en América, Australia y Europa y la incidencia de la misma puede incrementar drásticamente durante una epidemia, como se demostró en los países de América Latina, en Noruega y en la región de Normandía de Francia.

A diferencia de las epidemias del serogrupo A y C, que por lo general se resuelven de 1 a 3 años, las epidemias del serogrupo B comienzan lentamente, pero pueden persistir durante 10 años o más.

Las vacunas de polisacáridos capsulares se han utilizado de manera exitosa para prevenir enfermedades y limitar epidemias y brotes causados por los serogrupos meningocócicos A, C, W135 e Y. Sin embargo, el polisacárido capsular del serogrupo meningocócico B es poco inmunogénico en humanos posiblemente, debido a las similitudes en los grupos de carbohidratos del serogrupo B con los carbohidratos ampliamente distribuidos en el cuerpo humano.

La inmunización con Bexsero está pensada para estimular la producción de anticuerpos bactericidas que reconocen a los antígenos de vacuna NHBA, NadA, Fhbp, y PorA. Como estos antígenos se expresan de forma variada en diferentes cepas, los meningococos que los expresan en niveles suficientes son susceptibles de eliminación por los anticuerpos provocados por la vacuna.

Fase Preclínica y Clínica

Información Preclínica: Consta a fojas 836 - 852

Información Clínica: Consta a fojas 853 - 974

Estudios de Fase I y II: Los estudios de Fase I y II: V72P1, V72P1E1, V72P2 y V72P3, se llevaron a cabo en adultos sanos y adolescentes. Estos estudios investigaron la respuesta inmunológica para la primera formulación de la vacuna.

El estudio V72P5 fue el primero utilizado para evaluar la seguridad e inmunogenicidad de la formulación final de la vacuna que contiene las tres proteínas recombinantes con OMV. Adultos sanos de entre 18 y 40 años de edad recibieron tres dosis de acuerdo con un esquema de 0,1, 2 meses. El V72P4, confirmó los resultados previos evaluando también seguridad e inmunogenicidad en adultos en riesgo entre 18 y 40 años, con esquema de inmunización de 0, 2, 6 meses, seguido de una dosis de Menveo al mes 7.

El estudio V72P6, evaluó seguridad e inmunogenicidad en lactantes de 2, 4, 6 y 12 meses de edad.

El V72P9 evaluó la seguridad e inmunogenicidad de 3 dosis en mayores de 6 a 8 meses de edad en el enrolamiento.

El programa de lactantes continuó con un estudio de fase 2b (V72P12) en múltiples países europeos que evaluó dos esquemas alternativos de tres dosis para rMenB + OMV NZ, administrada con vacunas concomitantes de rutina (Infanrix Hexa y Prevenar) a los 2, 4, 6 o 2, 3, 4 meses de edad.

A continuación se mencionan los estudios realizados, y el número de personas enroladas dichos estudios se encuentran detalladas ampliamente en las citadas fojas del expediente



Estudios Clínicos Fase I:

V72P5: n: 42
 V72P1: n: 28
 V72P1E1: n: 14
 V72P2: n: 78

Estudios Clínicos Fase II:

V72P4: n: 54
 V72P6: n: 147
 V72P6E1: n: 113
 V72P9: n: 60
 V72P9E1: n: 120
 V72P12 n: 1885
 V72P12E1 n: 1588
 V72P16 n: 1507

Estudios Clínicos Fase IIb/III

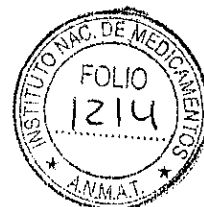
V72P10 n: 1631

Estudios Clínicos Fase III

V72P13 n: 2481
 V72P13E1: n: 2249
 V72P13E2: n: 508

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

Antígeno		Estudio V72P13 2, 4, 6 meses	Estudio V72P12 2, 3, 4 meses	Estudio V72P16 2, 3, 4 meses
fHbp	% seropositivo* (95% CI)	N=1149 100% (99-100)	N=273 99% (97-100)	N=170 100% (98-100)
	GMT hSBA** (95% CI)	91 (87-95)	82 (75-91)	101 (90-113)
NadA	% seropositivo (95% CI)	N=1152 100% (99-100)	N=275 100% (99-100)	N=165 99% (97-100)
	GMT hSBA (95% CI)	635 (606-665)	325 (292-362)	396 (348-450)
PorA P1.4	% seropositivo (95% CI)	N=1152 84% (82-86)	N=274 81% (76-86)	N=171 78% (71-84)
	GMThSBA (95% CI)	14 (13-15)	11 (9,14-12)	10 (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)



Estudio para Inmunocomprometidos (en curso):

El estudio V72_62 se está llevando a cabo en inmunocomprometidos entre los 2 y 17 años de edad con asplenia o déficit de complemento. Los resultados se esperan para el comienzo del año próximo.

Posología/Dosificación-Modo De Administración

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

Modo de administración

Es una suspensión para inyección en jeringas prellenadas que se administra mediante inyección intramuscular profunda.

Interacciones

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, *Hemophilus Influenzae* tipo 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.

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.

Embarazo y lactancia:

- No hay suficientes datos clínicos disponibles de embarazos expuestos. Se desconoce el posible riesgo en embarazadas.
- No hay información disponible sobre la seguridad de la vacuna en las mujeres y sus hijos durante el periodo de lactancia.

Farmacovigilancia

El **Plan de Gestión de Riesgos** consta a fojas 975 a 987

Consta a fojas 1096 a 1099 la evaluación del departamento de Farmacovigilancia

Resumen de Plan de Farmacovigilancia:

Riesgos importantes identificados:

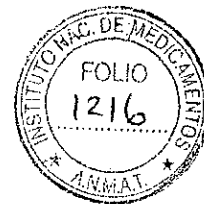
- Fiebre

Riesgos importantes potenciales:

- Síndrome de Guillan- Barré
- Encefalomiелitis Diseminada Aguda
- Anafilaxia y Shock Anafiláctico
- Síndrome de Fatiga Crónica
- Enfermedad de Kawasaki
- Convulsión y convulsión febril
- Disminución de la inmunogenicidad luego del uso de paracetamol

Informe Técnico Inmunológica Aplicada

La aprobación del Informe Técnico realizado por el Servicio de Inmunología Aplicada del departamento de Productos Biológicos, consta a foja 1153 a 1167



Rótulos y Prospectos

Proyecto de Rótulo aprobado

Consta a fojas 518 a 523

Proyecto de Prospecto aprobado

Consta a fojas 1169 a 1210

Informe Concluyente: Se evaluó el expediente de referencia (Vacuna Bexsero) considerando los puntos arriba detallados.

Fueron considerados: Descripción de la vacuna, Antecedentes, Fases Pre clínica y Clínica, considerados adecuados dentro de los requerimientos solicitados para dicho producto biológico.

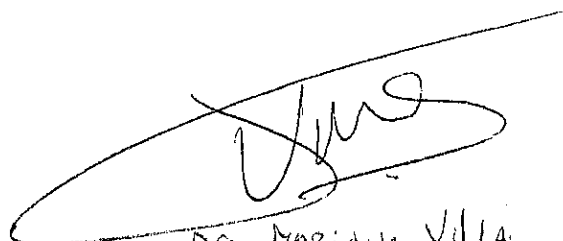
Se evaluó detalladamente los rótulos y prospectos, teniendo en cuenta los puntos más relevantes como Posología/ forma de administración, Interacciones con otras vacunas, embarazo y lactancia, eventos adversos, así como el resto de los mismos.

Se observó la aprobación del Plan de Gestión de Riesgos por Farmacovigilancia y la evaluación y Aprobación por Inmunología aplicada.

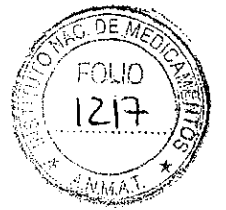
En función de la evaluación de los puntos arriba mencionados, no se encuentran puntos objetables a dicha vacuna.

INAME

Buenos Aires, 26 de Marzo de 2015



DRS. MARIANA VILLA



"2015 - Año Del Bicentenario Del Congreso De Los Pueblos Libres".

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Ref: Novartis Argentina S.A

Exp N° : 1-47- 20525-13-6

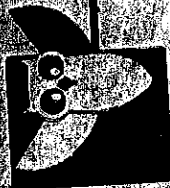
DIRECCION DE EVALUACION Y CONTROL
DE BIOLÓGICOS Y RADIOFARMACOS

Dra Cecilia Rodriguez

Visto lo solicitado por la firma **Novartis Argentina S.A.** con relación a la Evaluación y Registro de la Vacuna **Bexsero** Vacuna Meningocócica multicomponente del grupo B se eleva Informe Técnico para su aprobación

INAME
Buenos Aires, 26 de Marzo de 2015

Vielas
M. VILLA.



ANMAT

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Av. 46 Mayo 889 - C1084AAD - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - (54-11) 4340-0800 - (54-11) 5252-1210

www.anmat.gov.ar

