


RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO


FABIANA E. ALALÚ
ESCRIBANA
MAT. 4298



7

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bexsero suspensión inyectable en jeringa precargada
Vacuna meningocócica del grupo B (ADNr, de componentes, adsorbida)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una dosis (0,5 ml) contiene:

Proteína recombinante de fusión NHBA de <i>Neisseria meningitidis</i> del grupo B ^{1,2,3}	50 microgramos
Proteína recombinante NadA de <i>Neisseria meningitidis</i> del grupo B ^{1,2,3}	50 microgramos
Proteína recombinante de fusión fHbp de <i>Neisseria meningitidis</i> del grupo B ^{1,2,3}	50 microgramos
Vesículas de la membrana externa (OMV) de <i>Neisseria meningitidis</i> grupo B cepa NZ98/254 medidas como la cantidad total de proteína que contiene el PorA P1.4 ²	25 microgramos

- ¹ producida en células *E. coli* mediante tecnología de ADN recombinante
- ² adsorbida en hidróxido de aluminio (0,5 mg Al³⁺)
- ³ NHBA (antígeno de *Neisseria* de unión a heparina), NadA (adhesina A de *Neisseria*), fHbp (proteína de unión al factor H)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable.
Suspensión líquida blanca opalescente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

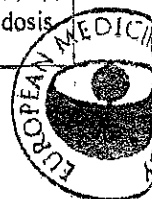
Bexsero está indicado para la inmunización activa de individuos a partir de 2 meses de edad frente a la enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* grupo B. El impacto de la enfermedad invasiva en diferentes grupos de edad así como la variabilidad de la epidemiología del antígeno para cepas del grupo B en diferentes áreas geográficas debe tenerse en cuenta al vacunar. Ver sección 5.1 para información sobre protección frente a cepas específicas del grupo B. El uso de esta vacuna debe seguir las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Tabla 1. Resumen de posología

Grupo de edad	Inmunización primaria	Intervalos entre dosis primarias	Dosis de recuerdo
Lactantes de 2 a 5 meses de edad	Tres dosis de 0,5 ml cada una, la primera dosis administrada a los 2 meses de edad ^a	No menos de 1 mes	Sí, una dosis entre los 12 y 23 meses ^b
Lactantes no vacunados de 6 a 11 meses de edad	Dos dosis de 0,5 ml cada una	No menos de 2 meses	Sí, una dosis en el segundo año de vida con un intervalo de al menos 2 meses entre la primovacuna y la dosis de recuerdo ^b



Grupo de edad	Inmunización primaria	Intervalos entre dosis primarias	Dosis de recuerdo
Lactantes no vacunados de 12 a 23 meses de edad	Dos dosis de 0,5 ml cada una	No menos de 2 meses	Sí, una dosis con un intervalo de 12 a 23 meses entre la primovacuna y la dosis de recuerdo ^b
Niños de 2 a 10 años de edad	Dos dosis de 0,5 ml cada una	No menos de 2 meses	No se ha establecido
Adolescentes (desde 11 años de edad) y adultos*	Dos dosis de 0,5 ml cada una	No menos de 1 mes	No se ha establecido

- ^a La primer dosis debe administrarse a los 2 meses de edad. La seguridad y eficacia de Bexsero en lactantes de menos de 8 semanas no se ha establecido. No se dispone de datos.
- ^b Ver sección 5.1. La necesidad y el plazo de otras dosis de recuerdo no han sido determinados.
- ^c Ver sección 5.1.
- * No hay datos sobre los adultos mayores de 50 años.

Forma de administración

La vacuna se administra mediante inyección intramuscular profunda, preferiblemente en la zona anterolateral del muslo en niños o en la zona del músculo deltoide del brazo en pacientes mayores.

Deben usarse zonas de inyección distintas 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.

Para consultar las instrucciones de manipulación de la vacuna antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Esta vacuna no debe administrarse en pacientes con trombocitopenia o trastornos de la coagulación que pudieran contraindicar la inyección intramuscular, a no ser que el posible beneficio supere claramente el riesgo de administración.

No se espera que Bexsero proporcione protección frente a todas las cepas circulantes de meningococo del grupo B (ver sección 5.1).

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

FABIANA E ALALÚ
ESCRIBANA
MAY 4298



puede reducir la incidencia y la intensidad de las reacciones febriles. La medicación antipirética debe iniciarse según las directrices locales en niños (menores de dos años).

No existen datos sobre el uso de Bexsero en sujetos con reactividad 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.

Deberá considerarse el posible riesgo de apnea y la necesidad de control respiratorio durante 48-72 horas tras la primovacunación en niños muy prematuros (nacidos \leq 28 semanas de gestación) y, en particular, a aquellos con un historial previo de inmadurez respiratoria. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de niños, ésta no debería anularse ni retrasarse.

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 sopesar los beneficios y los riesgos antes de administrar esta vacuna a pacientes con un historial conocido de hipersensibilidad al látex.

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uso con otras vacunas

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

Los estudios clínicos demostraron que las respuestas inmunes de las vacunas habituales coadministradas no resultaron afectadas por la administración simultánea de Bexsero, según índices de respuesta de anticuerpos no inferiores a los de las vacunas habituales administradas solas. En varios estudios se dieron resultados incoherentes en las respuestas al poliovirus inactivado tipo 2 y al serotipo neumocócico 6B conjugado y también se observaron títulos de anticuerpos inferiores al antígeno pertactina de tos ferina, sin embargo, todos estos datos no sugieren una interferencia clínica significativa.

Debido a un riesgo aumentado de fiebre, dolor a la presión en el lugar de inyección, cambio en los hábitos alimentarios e irritabilidad cuando Bexsero se administra conjuntamente con las vacunas antes mencionadas, debe considerarse la vacunación por separado siempre que sea posible. 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 habituales. No se ha estudiado el efecto de otros antipiréticos distintos del paracetamol en la respuesta inmune.

No se ha estudiado la administración simultánea de Bexsero con otras vacunas distintas de las mencionadas anteriormente.

Cuando se administra de forma simultánea con otras vacunas, Bexsero debe administrarse en zonas de inyección independientes (ver sección 4.2).

4.6 Fertilidad, 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. Deben sopesarse los riesgos y los beneficios 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 madre vacunados 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.

4.7 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 4.8 "Reacciones adversas" puede afectar de forma temporal a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

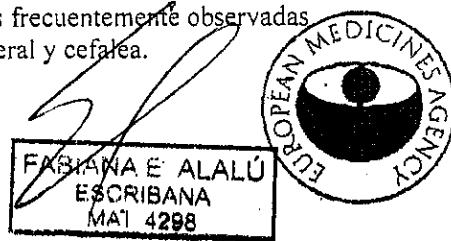
Resumen del perfil de seguridad

Se evaluó la seguridad de Bexsero en 8 estudios, incluyendo 7 ensayos clínicos controlados aleatorizados con 6.427 sujetos (a partir de 2 meses de edad) que recibieron al menos una dosis de Bexsero. De los sujetos que recibieron Bexsero, 4.843 fueron lactantes y niños pequeños que empezaban a caminar y 1.584 fueron adolescentes y adultos. De los lactantes que recibieron Bexsero como primovacación, 1.630 recibieron una dosis de recuerdo en el segundo año de vida.

En lactantes y niños (menores de 2 años) la reacción adversa local y sistémica más comúnmente observada en los ensayos clínicos fue dolor agudo a la presión y eritema en el lugar de inyección, fiebre e irritabilidad.

En los estudios clínicos en lactantes, la fiebre aparecía más frecuentemente cuando Bexsero se coadministraba con vacunas habituales (que contienen los siguientes antígenos: conjugado neumocócico heptavalente, difteria, tétanos, tos ferina acelular, hepatitis B, poliomelitis inactivada y *Haemophilus influenzae* tipo b) que cuando se administraba sola. Los mayores índices de uso de antipiréticos se observaron también en lactantes vacunados con Bexsero y vacunas habituales. Cuando Bexsero se administró solo, la frecuencia de aparición de fiebre fue similar a la asociada con las vacunas infantiles habituales 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 en los ensayos clínicos fueron dolor en el lugar de inyección, malestar general 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.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas (tras inmunización primaria o dosis de recuerdo) 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: tendencia al sueño, llanto inusual

Poco frecuentes: convulsiones (incluyendo convulsiones febriles)

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: palidez (rara después de la dosis de recuerdo)

Raras: Síndrome de Kawasaki

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: diarrea, vómitos (poco frecuentes después de la dosis de recuerdo)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: erupción (poco frecuente después de la dosis de recuerdo)

Poco frecuentes: eczema, urticaria

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: fiebre (≥ 38 °C), dolor agudo a la presión en el lugar de inyección (incluyendo dolor intenso en el lugar de la inyección definido como llanto cuando se mueve la extremidad en la que se administró la inyección), eritema en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, induración de la zona 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 lugar de administración

Muy frecuentes: dolor agudo a la presión en la zona de inyección (incluyendo dolor intenso en la zona de inyección definido como dolor que impide realizar la actividad diaria normal), hinchazón en el



lugar de la inyección, induración de la zona de inyección, eritema en el lugar de la inyección, malestar general

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: mialgia, artralgia

4.9 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacunas meningocócicas, código ATC: J07AH09

Mecanismo de acción

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 P1.4 (el antígeno inmunodominante presente en el componente de OMV) y que se espera que protejan frente a la enfermedad meningocócica invasiva (IMD). 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.

El sistema de tipificación del antígeno meningocócico (MATS) se desarrolló para relacionar perfiles de antígenos de distintas cepas de bacterias meningocócicas del grupo B con la eliminación de las cepas en el ensayo bactericida en suero con complemento humano (hSBA). Un estudio de aproximadamente 1.000 cepas aisladas diferentes de bacterias meningocócicas invasivas del grupo B durante 2007-2008 en 5 países europeos mostró que, dependiendo del país de origen, entre el 73% y el 87% de las cepas aisladas de bacterias meningocócicas del grupo B tenían un perfil de antígeno de MATS adecuado que podía ser cubierto por la vacuna. En general, el 78% (límites de confianza del 95% de 63-90%) de aproximadamente 1.000 cepas estudiadas resultó potencialmente susceptible a los anticuerpos inducidos por la vacuna.

Eficacia clínica

La eficacia clínica de Bexsero no se ha evaluado mediante ensayos clínicos. La eficacia de la vacuna se ha deducido demostrando la inducción de respuestas de anticuerpos bactericidas en suero a cada uno de los antígenos de la vacuna (ver sección de Inmunogenicidad).

Inmunogenicidad

Las respuestas de los anticuerpos bactericidas en suero a cada uno de los antígenos de vacuna NadA, fHbp, NHBA y PorA P1.4 se evaluaron mediante un grupo de cuatro cepas meningocócicas de referencia del grupo B. Se midieron los anticuerpos bactericidas frente a estas cepas mediante el ensayo bactericida en suero utilizando suero humano como fuente del complemento (hSBA). No hay datos disponibles de todos los programas de vacunación que utilizan la cepa de referencia para NHBA.

La mayoría de los estudios de inmunogenicidad primaria se realizaron como ensayos clínicos aleatorizados, controlados y multicéntricos. Se evaluó la inmunogenicidad en lactantes, niños, adolescentes y adultos.

FABIANA E ALALÚ
ESCRIBANA
MA1 4298



Inmunogenicidad en lactantes y niños

En estudios con lactantes, los participantes recibieron tres dosis de Bexsero a los 2, 4 y 6 o 2, 3 y 4 meses de edad y una dosis de recuerdo en el segundo año de vida, a partir de los 12 meses de edad. Se obtuvieron sueros antes de la vacunación, un mes después de la tercera vacunación (ver Tabla 2) y un mes después de la vacunación con dosis de recuerdo (ver Tabla 3). En un estudio de extensión, se evaluó la persistencia de la respuesta inmune un año después de la dosis de recuerdo (ver Tabla 3). Los niños no vacunados previamente también recibieron dos dosis en el segundo año de vida, y se midió la persistencia de los anticuerpos un año después de la segunda dosis (ver Tabla 4). También se ha documentado la inmunogenicidad tras dos dosis en otro estudio en lactantes de 6 a 8 meses de edad en el momento de la inclusión (ver Tabla 4).

Inmunogenicidad en lactantes de 2 a 6 meses de edad

Los resultados sobre la inmunogenicidad un mes después de tres dosis de Bexsero administradas a los 2, 3, 4 y 2, 4, 6 meses de edad se resumen en la Tabla 2. Las respuestas de los anticuerpos bactericidas un mes después de la tercera vacunación frente a cepas meningocócicas de referencia fueron altas frente a los antígenos fHbp, NadA y PorA P1.4 en ambos programas de vacunación con Bexsero. Las respuestas bactericidas frente al antígeno NHBA fueron también altas en lactantes vacunados según el programa de 2, 4 y 6 meses, pero se observó que este antígeno era menos inmunogénico con el programa de 2, 3 y 4 meses. No se conocen las consecuencias clínicas de la reducción de inmunogenicidad del antígeno NHBA en este programa.

Tabla 2. 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% IC)	N=1149 100% (99-100)	N=273 99% (97-100)	N=170 100% (98-100)
	GMT hSBA** (95% IC)	91 (87-95)	82 (75-91)	101 (90-113)
NadA	% seropositivo (95% IC)	N=1152 100% (99-100)	N=275 100% (99-100)	N=165 99% (97-100)
	GMT hSBA (95% IC)	635 (606-665)	325 (292-362)	396 (348-450)
PorA P1.4	% seropositivo (95% IC)	N=1152 84% (82-86)	N=274 81% (76-86)	N=171 78% (71-84)
	GMT hSBA (95% IC)	14 (13-15)	11 (9,14-12)	10 (8,59-12)
NHBA	% seropositivo (95% IC)	N=100 84% (75-91)	N=112 37% (28-46)	N=35 43% (26-61)
	GMT hSBA (95% IC)	16 (13-21)	3,24 (2,49-4,21)	3,29 (1,85-5,83)

* % seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA \geq 1:5.

** GMT = media geométrica del título.

Los datos sobre la persistencia de los anticuerpos bactericidas 8 meses después de la vacunación con Bexsero a los 2, 3 y 4 meses de edad y 6 meses después de la vacunación con Bexsero a los 2, 4 y 6 meses de edad (antes de la dosis de recuerdo) y los datos de la dosis de recuerdo tras una cuarta dosis de Bexsero administrada a los 12 meses de edad se resumen en la Tabla 3. La persistencia de la respuesta inmune un año después de la dosis de recuerdo se presenta también en la Tabla 3. La necesidad de administrar dosis de recuerdo adicionales para mantener una inmunidad protectora a más largo plazo aún no se ha establecido.



Tabla 3. Respuestas de los anticuerpos bactericidas en suero después de una dosis de recuerdo 12 meses después de la primovacunación 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 recuerdo.

Antígeno		2, 3, 4, 12 meses	2, 4, 6, 12 meses
fHbp	antes de la dosis de recuerdo*	N=81 58% (47-69) 5,79 (4,54-7,39)	N=426 82% (78-85) 10 (9,55-12)
	1 mes después de la dosis de recuerdo	N=83 100% (96-100) 135 (108-170)	N=422 100% (99-100) 128 (118-139)
	12 meses después de la dosis de recuerdo	-	N=299 62% (56-67) 6,5 (5,63-7,5)
NadA	antes de la dosis de recuerdo	N=79 97% (91-100) 63 (49-83)	N=423 99% (97-100) 81 (74-89)
	1 mes después de la dosis de recuerdo	N=84 100% (96-100) 1558 (1262-1923)	N=421 100% (99-100) 1465 (1350-1590)
	12 meses después de la dosis de recuerdo	-	N=298 97% (95-99) 81 (71-94)
PorA P1.4	antes de la dosis de recuerdo	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 la dosis de recuerdo	N=86 97% (90-99) 47 (36-62)	N=424 95% (93-97) 35 (31-39)
	12 meses después de la dosis de recuerdo	-	N=300 17% (13-22) 1,91 (1,7-2,15)
NHBA	antes de la dosis de recuerdo	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 la dosis de recuerdo	N=67 76% (64-86) 12 (8,52-17)	N=100 98% (93-100) 42 (36-50)
	12 meses después de la dosis de recuerdo	-	N=291 36% (31-42%) 3,35 (2,88-3,9)

* el momento antes de la dosis de recuerdo 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 obtuvieron hSBA \geq 1:5.

*** GMT = media geométrica del título.

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 4. Frente a cada uno de los antígenos de la vacuna, los índices de serorrespuesta y las GMT de hSBA 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 sobre 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 4.

Tabla 4. Respuestas de los anticuerpos bactericidas en 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		Intervalo 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 la 2ª dosis % seropositivo*** (95% IC) GMT hSBA**** (95% IC)	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 la 2ª dosis % seropositivo (95% IC) GMT hSBA (95% IC)	-	N=68 74% (61-83) 14 (9,4-20)	-
NadA	1 mes después de la 2ª dosis % seropositivo (95% IC) GMT hSBA (95% IC)	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 la 2ª dosis % seropositivo (95% IC) GMT hSBA (95% IC)	-	N=68 97% (90-100) 70 (47-104)	-
PorA P1.4	1 mes después de la 2ª dosis % seropositivo (95% IC) GMT hSBA (95% IC)	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 la 2ª dosis % seropositivo (95% IC) GMT hSBA (95% IC)	-	N=68 18% (9-29) 1,65 (1,2-2,28)	-
NHBA	1 mes después de la 2ª dosis % seropositivo (95% IC) GMT hSBA (95% IC)	-	N=46 63% (48-77) 11 (7,07-16)	N=100 97% (91-99) 38 (32-45)
	12 meses después de la 2ª dosis % seropositivo (95% IC) GMT hSBA (95% IC)	-	N=65 38% (27-51) 3,7 (2,15-6,35)	-

* % seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA \geq 1:4 en el intervalo de 6 a 11 meses de edad y \geq 1:5 en los grupos de 12 a 23 meses y de 2 a 10 años.

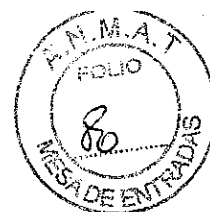
** GMT = media geométrica del título.

En un grupo adicional de 67 niños evaluado tras la vacunación con Bexsero de 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. El porcentaje de sujetos seropositivos fue 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 5 y 6. 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 5).





Los programas 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 5. Respuestas de anticuerpos bactericidas en suero en adolescentes o adultos un mes después de la administración de dos dosis de Bexsero según distintos programas de dos dosis

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

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

** GMT = media geométrica del título.

En el estudio con adolescentes, las respuestas bactericidas después de las dos dosis de Bexsero se estratificaron según un hSBA inicial inferior a 1:4 o igual o mayor a 1:4. Los porcentajes o índices de serorrespuesta en sujetos con, al menos, un aumento de 4 veces el título de hSBA con respecto al inicio un mes después de la segunda dosis de Bexsero se resumen en la Tabla 6. 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.

FABIANA E. ALALÚ
ESCRIBANA
MAT. 4298



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

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





La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Bexsero en uno o más grupos de la población pediátrica para la prevención de la enfermedad meningocócica causada por *Neisseria meningitidis* grupo B (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Histidina
Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

Para los adsorbentes ver sección 2.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2°C – 8°C).
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Suspensión de 0,5 ml en jeringa precargada (vidrio tipo I) con émbolo (goma de bromobutilo tipo I) y tapón protector (goma tipo I o tipo II) con o sin agujas.

Envases de 1 o 10 jeringas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Durante el almacenamiento, puede observarse un depósito fino blanquecino en la suspensión que contiene la jeringa precargada.

Antes de su uso, la jeringa precargada debe agitarse bien 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.

FABIANA E. ALALÚ
ESCRIBANA
MAT 4298



La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l,
Via Fiorentina 1,
53100 Siena,
Italia

FABIANA
ESC
M

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: DD mes AAAA

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

DD/MM/AAAA

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

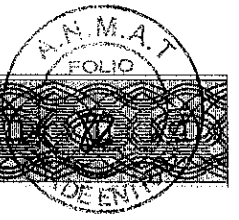
Bs. As. 08/11/13 CERTIFICO QUE
LAS FOTOCOPIAS HAN SIDO
AUTENTICADAS EN LAS FOJAS
Nº. 014669179.

FABIANA E. ALAUS
ESCRIBANA
MAT. 4298





CERTIFICACION DE REPRODUCCIONES



T 014669179

Buenos Aires, 08 de NOVIEMBRE de 2013

En mi carácter de escribano Fabiana E. Alalú Titular del Registro Notarial N°1663

CERTIFICO que la reproducción anexa, extendida en TRECE (13)

foja/s, que sello y firmo, es COPIA FIEL de su original, que tengo a la vista, doy fe.

Corresponde a un Certificado de un Medicamento, en idioma extranjero de la "AGENCIA MÉDICA EUROPEA".-

FABIANA E. ALALÚ
ESCRIBANA
MAT. 4298

F. ALALÚ
BANA
1298

