República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-5254-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 17 de Julio de 2020

Referencia: Nº 1-47-2002-110-20-6

VISTO el Expediente Nº 1-47-2002-110-20-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GlaxoSmithKline Argentina S.A solicita la autorización de nuevos prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada BEXSERO / VACUNA MENINGOCOCICA MULTICOMPONENTE DEL GRUPO B autorizada por el Certificado N° 57792.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92 y la Disposición N° 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición 6077/97.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma GlaxoSmithKline Argentina S.A los nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada BEXSERO / VACUNA MENINGOCOCICA MULTICOMPONENTE DEL GRUPO B, autorizada por el Certificado N° 57792.

ARTÍCULO 2°.- Acéptase el texto de prospecto que consta como IF-2020-40117126-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- Acéptase el texto de información para el paciente que consta como IF-2020-40118272-APN-DECBR#ANMAT

ARTICULO 4°- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-47-2002-110-20-6

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2020.07.17 12:59:58 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.17 13:00:03 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

BEXSERO
VACUNA MENINGOCÓCICA MULTICOMPONENTE DEL GRUPO B
(RECOMBINANTE, ADSORBIDA)
Suspensión Inyectable

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que usted o su hijo reciba(n) esta vacuna.

- Conserve este prospecto. Usted puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si tiene alguna otra pregunta, consulte a su médico o farmacéutico.
- Esta vacuna ha sido recetada solamente para usted o su hijo. No debe dárselo a otras personas.
- Si alguna de las reacciones adversas se agrava, o si nota cualquier evento adverso no listado en este prospecto, por favor informe a su médico o farmacéutico.

Se escribió este prospecto para la lectura de la persona que recibe la vacuna, pero la vacuna puede administrarse a adolescentes o niños, por lo tanto, usted puede leerlo para su hijo.

Contenido del prospecto:

1. **¿Qué es BEXSERO y para qué se usa?**
2. **¿Qué necesita saber antes que le administren BEXSERO?**
3. **¿Cómo se administra BEXSERO?**
4. **Posibles reacciones adversas**
5. **¿Cómo conservar BEXSERO?**
6. **Información adicional**
7. **Leyendas finales**

1. ¿Qué es BEXSERO y para qué se usa?
BEXSERO es una vacuna meningocócica del grupo B. BEXSERO contiene cuatro componentes diferentes de la superficie de la bacteria *Neisseria meningitidis* grupo B.
BEXSERO se administra a individuos a partir de los 2 meses de edad para ayudarlos a protegerse frente a enfermedades causadas por las bacterias *Neisseria meningitidis* grupo B. Estas bacterias pueden causar infecciones graves que, a veces, pueden llegar a ser mortales, como la meningitis (inflamación de la membrana que cubre el cerebro y la médula espinal) y la sepsis (infección generalizada de la sangre).
Como con todas las vacunas, BEXSERO puede no proteger totalmente a todas las personas vacunadas.
BEXSERO ayuda a su cuerpo a generar su propia protección (anticuerpos). Esto lo protegerá frente a la enfermedad.
La vacuna no puede causar la enfermedad para la cual lo protege.

2. ¿Qué necesita saber antes que le administren BEXSERO? BEXSERO no debe administrarse:

- Si usted es alérgico (hipersensibilidad) a BEXSERO, o a cualquier ingrediente contenido en BEXSERO (listados en la sección 6). Los signos de una reacción alérgica pueden incluir erupción en la piel con picazón, falta de aire e hinchazón de la cara o la lengua.

Consulte a su médico si piensa que alguno de estos es relevante para usted.

Tener especial cuidado con BEXSERO:
Lo que su médico necesita saber antes de que usted reciba BEXSERO:

Página 1 de 6

- Si usted tiene una infección severa con alta temperatura. En estos casos, puede ser necesario posponer la vacunación hasta la recuperación. Una infección menor tal como un resfriado no debería ser un problema, pero primero hable con su médico.
- Si recibe tratamiento que bloquea la parte del sistema inmunitario conocida como activación del complemento, tal como eculizumab. Incluso si usted ha sido vacunado con BEXSERO, sigue teniendo un riesgo incrementado de enfermedad causada por la bacteria *Neisseria meningitidis* grupo B.
- Si su hijo nació prematuramente (antes de la semana 28 de embarazo), particularmente si tuvo dificultad para respirar, por favor infórmelo a su médico. La interrupción de la respiración o la respiración irregular por un período corto puede ser más frecuente en los primeros tres días siguientes a la vacunación en estos bebes y ellos pueden necesitar una supervisión especial.
- Si usted tiene una reacción alérgica al antibiótico kanamicina, informe primero a su médico o enfermero.

Puede ocurrir desmayo luego, o incluso antes, de una inyección, por lo tanto informe a su médico o enfermero si usted se ha desmayado con inyecciones previas.
Informe a su médico o enfermero si usted sabe que es alérgico al látex. Aunque no se detecta látex de caucho natural en el tapón de la jeringa, el uso seguro de BEXSERO en individuos sensibles al látex no se ha establecido.

La seguridad y eficacia de BEXSERO en individuos mayores de 50 años de edad no ha sido establecida. Existen datos limitados sobre el uso de BEXSERO en pacientes con condiciones médicas crónicas o con un sistema inmune debilitado. Las personas con un sistema inmune debilitado, por ejemplo, debido a infección por el VIH o debido a medicamentos que suprimen el sistema inmune, pueden que no consigan un beneficio completo con BEXSERO.

Uso de otros medicamentos o vacunas
Informe a su médico o enfermero si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otra medicación, incluyendo medicamentos sin prescripción o si ha recibido recientemente cualquier otra vacuna.
BEXSERO puede administrarse al mismo tiempo que cualquiera de las siguientes vacunas con componentes de: difteria, tétanos, tos convulsa (pertussis), *Haemophilus influenzae* tipo b, polio, hepatitis B, neumococo, sarampión, paperas, rubéola, varicela y meningococo A, C, W, Y (Menveo). Se usará un sitio de inyección diferente para cada tipo de vacuna.

Su médico o enfermero puede pedirle que le administre a su hijo medicamentos que bajen la fiebre al momento y después de que BEXSERO se haya administrado. Esto ayudará a reducir algunos de los efectos adversos de BEXSERO.

Embarazo y Lactancia
Antes de tomar cualquier medicamento consulte a su médico o farmacéutico.
Se solicita a las mujeres que queden embarazadas durante el esquema de inmunización con BEXSERO comunicarse con GlaxoSmithKline al teléfono 0800 220 4752.

Se solicita a las mujeres que estén en período de lactancia durante el esquema de inmunización con BEXSERO comunicarse con GlaxoSmithKline al teléfono 0800 220 4752.

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. Posibles reacciones adversas** puede afectar de forma temporal la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

3. ¿Cómo se administra BEXSERO?
Como se administra BEXSERO

Página 2 de 6

BEXSERO (0,5 ml) será administrado por un médico o enfermero. Se le inyectará en un músculo, usualmente en el muslo para los lactantes o en la región superior del brazo para los niños, adolescentes y adultos.

Es importante que siga las instrucciones del médico o enfermero para que complete el esquema de inyecciones.

Lactantes de 2 meses a 5 meses de edad al momento de la primera dosis

Su hijo deberá recibir un curso inicial de dos o tres inyecciones de la vacuna seguido de una inyección adicional (refuerzo).

- La primera inyección debería ser administrada no antes de los 2 meses de edad si se va a administrar un esquema inicial de tres dosis; el intervalo entre cada inyección debería ser de al menos 1 mes.
- La primera inyección debería ser administrada no antes de los 3 meses de edad si se va a administrar un esquema inicial de dos dosis; el intervalo entre cada inyección debería ser de al menos 2 meses.
- Una dosis de refuerzo se administrará entre los 12 y 23 meses de edad después de un intervalo de al menos 6 meses desde la última inyección del curso inicial.

Lactantes de 6 meses a 11 meses de edad al momento de la primera dosis

Los lactantes de 6 meses a 11 meses de edad deberán recibir 2 inyecciones de la vacuna seguidas de una inyección adicional (refuerzo).

- El intervalo entre cada inyección deberá ser de al menos 2 meses.
- Una dosis de refuerzo se administrará en el segundo año de vida después de un intervalo de al menos 2 meses de la segunda inyección.

Niños de 12 meses a 23 meses de edad al momento de la primera dosis

Los niños de 12 meses a 23 meses de edad deberán recibir dos inyecciones de la vacuna seguidas por una inyección adicional (refuerzo).

- El intervalo entre cada inyección deberá ser de al menos 2 meses.
- Una dosis de refuerzo se administrará después de un intervalo de 12 a 23 meses desde la segunda inyección.

Niños de 2 años a 10 años de edad al momento de la primera dosis

Su hijo deberá recibir dos inyecciones de la vacuna con un intervalo de al menos 1 mes. Su hijo puede recibir una inyección adicional (refuerzo).

Adolescentes y adultos desde 11 años de edad al momento de la primera dosis Usted deberá recibir dos inyecciones de la vacuna con un intervalo de al menos 1 mes. Usted puede recibir una inyección adicional (refuerzo).

Adultos mayores de 50 años de edad

La seguridad y eficacia de BEXSERO en individuos mayores de 50 años de edad no ha sido establecida.

Consulte a su médico para que le aconseje si es beneficioso para usted recibir BEXSERO. Si usted tiene más preguntas sobre BEXSERO, consulte a su médico o enfermero.

Si usted omite una dosis de BEXSERO

Si usted omite una inyección del esquema, es importante que realice otra visita.

Asegúrese de haber finalizado el curso completo de vacunación. Si no, puede que usted no esté completamente protegido contra las enfermedades.

4. Posibles reacciones adversas

Como todos los medicamentos, BEXSERO puede causar reacciones adversas, aunque no todas las personas las tienen.

Todos los grupos etarios

Página 3 de 6

Cuando se le administra BEXSERO a usted o a su hijo, las reacciones adversas más frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) que usted o su hijo pueden tener (reportadas en todos los grupos etarios) son:

- Dolor/sensibilidad en el sitio de inyección, enrojecimiento de la piel en el sitio de inyección, inflamación en el sitio de inyección, endurecimiento de la piel en el sitio de inyección.

Las siguientes reacciones adversas pueden ocurrir también luego de recibir esta vacuna:

Lactantes y niños (hasta 10 años de edad)

- **Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
  - fiebre (≥38 °C)
  - pérdida del apetito
  - sensibilidad en el sitio de inyección (incluyendo severa sensibilidad en el sitio de inyección definida como llanto cuando se mueve el miembro inyectado)
  - dolor en las articulaciones
  - erupción cutánea (niños de 12 a 23 meses de edad) (poco frecuente después de la dosis de refuerzo) - somnolencia
  - irritabilidad
  - llanto inusual
  - vómitos (poco frecuente después de la dosis de refuerzo)
  - diarrea
  - dolor de cabeza

- **Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
  - erupción cutánea (lactantes y niños de 2 a 10 años de edad)

- **Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
  - fiebre alta (≥40 °C)
  - convulsiones (incluyendo convulsiones febriles)
  - piel seca
  - palidez (rara después de la dosis de refuerzo)

- **Raras** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)
  - enfermedad de Kawasaki, que puede incluir síntomas como fiebre que dura más de cinco días, asociada a erupción cutánea en el tronco y, a veces, seguida de descamación de la piel de las manos y de los dedos, hinchazón glandular en el cuello y enrojecimiento de los ojos, labios, garganta y lengua
  - erupción con picazón, erupción cutánea

Adolescentes (desde 11 años de edad) y adultos

- **Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
  - dolor en la zona de inyección que impide realizar la actividad diaria normal
  - dolor en músculos y articulaciones
  - náuseas
  - sensación de malestar general
  - dolor de cabeza

Datos post-comercialización:

- Reacciones alérgicas, que pueden incluir inflamación severa en los labios, la boca, la garganta (que puede provocar dificultad para tragar), dificultad para respirar con sibilancias o tos, erupción, pérdida de la conciencia y presión arterial muy baja.
- Colapso (flacidez muscular repentina), menor respuesta que lo usual o pérdida del conocimiento, y palidez o coloración azulada de la piel en niños pequeños: sensación de desmayo o desmayo

Página 4 de 6

- Erupción cutánea (adolescentes desde 11 años de edad y adultos)
- Fiebre (adolescentes desde 11 años de edad y adultos), reacciones en el sitio de administración como inflamación extensa del miembro inyectado, ampollas en la zona de inyección o en el área que la rodea y nódulo duro en el sitio de inyección (el cual puede persistir por más de un mes).

Si alguna de las reacciones adversas se agrava, o si nota alguna reacción adversa no listada en este prospecto, consulte a su médico o farmacéutico.

Para reportar reacciones adversas puede comunicarse con GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 0800 220 4752.

Mediante la comunicación de las reacciones adversas usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Como conservar BEXSERO

Mantener esta vacuna fuera de la vista y del alcance de los niños.
Conservar en heladera (2 °C – 8 °C).
No congelar.
Proteger de la luz.
No utilice esta vacuna después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.
Los medicamentos no deben desecharse por los desagües ni con los residuos domiciliarios. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que ya no necesita. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

6. Información adicional

¿Qué contiene BEXSERO?

1 dosis (0,5 ml) contiene:

Los siguientes principios activos:
Proteína recombinante de fusión NHBA de *Neisseria meningitidis* del grupo B[1,2,3] 50 µg
Proteína recombinante NadA de *Neisseria meningitidis* del grupo B[1,2,3] 50 µg
Proteína recombinante de fusión fHbp de *Neisseria meningitidis* del grupo B[1,2,3] 50 µg
Vesículas de la membrana externa (OMV) de *Neisseria meningitidis* grupo B cepa NZ98/254 medidas como la cantidad total de proteína que contiene el PorA P1.4[2] 25 µg

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

Los otros ingredientes son:
Cloruro de sodio, histidina, sacarosa y agua para inyectables.

¿Cuál es el aspecto de BEXSERO y el contenido del envase?

BEXSERO es una suspensión inyectable en jeringa pre-llenada con o sin agujas. Envases de 1 o 10 jeringas pre-llenadas.
La suspensión es un líquido blanco opalescente.

Puede ser que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Página 5 de 6

Instrucciones para el manejo
La siguiente información se destina solo para los médicos o profesionales de la salud:

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 y decoloración antes de la administración. En caso de que se observaran partículas extrañas y/o alteración del aspecto físico, no administrar la vacuna. Si se proveen dos agujas de diferente longitud en el estuche, elegir la aguja apropiada para asegurar una administración intramuscular.

Cualquier producto no utilizado o material de desecho, debe descartarse de acuerdo con los requerimientos locales.

7. Leyendas finales
Este folleto resume la información más importante de BEXSERO, para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE CON SU MÉDICO. Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños.

No use este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado.

Ud. puede usar BEXSERO hasta el último día del mes indicado en el envase. No use BEXSERO luego de la fecha de vencimiento.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 57.792
Fabricado por: GlaxoSmithKline Vaccines S.r.l. Bellaria - Rosia, Italia. Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.**
Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.
INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A GlaxoSmithKline Argentina S.A. 0800 220 4752 o alternativamente al (011) 4725-8900.

GDS012
Fecha de última actualización: …/…/…. Disp. N° ….

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías GSK.
©20XX Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.

Página 6 de 6

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número: IF-2020-40118272-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 23 de Junio de 2020

Referencia: PROYECTO INFORMACION PARA EL PACIENTE BEXERO 1-47-2002-110-20-6.pdf

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.23 15:27:51 -03:00

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.23 15:27:52 -03:00

BEXSERO
VACUNA MENINGOCÓCICA MULTICOMPONENTE DEL GRUPO B
(RECOMBINANTE, ADSORBIDA)
Suspensión Inyectable

Venta Bajo Receta Industria Italiana

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA
Principio(s) activo(s)

Una dosis (0.5 ml) contiene:
Proteína recombinante de fusión NHBA de *Neisseria meningitidis* del grupo B[1,2,3] 50 µg
Proteína recombinante NadA de *Neisseria meningitidis* del grupo B[1,2,3] 50 µg
Proteína recombinante de fusión fHbp de *Neisseria meningitidis* del grupo B[1,2,3] 50 µg
Vesículas de la membrana externa (OMV) de *Neisseria meningitidis* grupo B cepa NZ98/254 medidas como la cantidad total de proteína que contiene el PorA P1.4[2] 25 µg

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

Excipientes: Cloruro de sodio 3,125 mg, histidina 0,776 mg, sacarosa 10 mg y agua para inyectables hasta 0,5 ml.

Adyuvantes
Adsorbida en hidróxido de aluminio (0,5 mg Al^{3+})

FORMA FARMACÉUTICA
Suspensión inyectable.
Suspensión líquida blanca opalescente.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Vacuna meningocócica, código ATC: J07AH09.

INDICACIONES
BEXSERO está indicado para la inmunización activa de individuos a partir de los 2 meses de edad y mayores contra la enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* grupo B.
El uso de BEXSERO debe ser en concordancia con las recomendaciones oficiales. Ver sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS** para información sobre protección frente a cepas específicas del grupo B.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Propiedades Farmacodinámicas

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 se espera que protejan contra la Enfermedad Meningocócica Invasiva (EMI) por grupo B. 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.

Página 1 de 18

El Sistema de Tipificación del Antígeno Meningocócico (Meningococcal Antigen Typing System, MATS) se desarrolló para relacionar perfiles de antígenos de distintas cepas de bacterias meningocócicas grupo B con la eliminación de las cepas en el ensayo bactericida en suero con complemento humano (hSBA) y en última instancia para predecir la amplitud de la cobertura de cepas.

Los antígenos vacunales presentes en BEXSERO también son expresados por cepas pertenecientes a grupos meningocócicos distintos al grupo B. Los escasos datos disponibles sugieren protección frente a algunas cepas no pertenecientes al grupo B, sin embargo, la magnitud aún no ha sido determinada.

Efectos farmacodinámicos

Eficacia Clínica
La eficacia de BEXSERO no ha sido evaluada a través de 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 Inmunogenicidad).

Inmunogenicidad
Las respuestas de anticuerpos bactericidas en suero a cada uno de los antígenos de la vacuna NadA, fHbp, NHBA y PorA P1.4 se evaluaron mediante un grupo de cuatro cepas de meningococo grupo B de referencia. 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 esquemas de vacunas usando 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.

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 refuerzo 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 (**Tabla 1**) y un mes después de la vacunación de refuerzo (**Tabla 2**).
En un estudio de extensión, se evaluó la persistencia de la respuesta inmune un año después de la dosis de refuerzo (**Tabla 2**). La inmunogenicidad después de dos o tres dosis seguidas de una dosis de refuerzo se evaluó en lactantes de 2 meses a 5 meses de edad en otro estudio clínico. También se ha documentado la inmunogenicidad tras dos dosis en otro estudio en lactantes de 6 meses a 8 meses de edad en el momento de la inclusión (**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 (**Tabla 3**).

Inmunogenicidad en lactantes de 2 meses a 5 meses de edad
Series primarias de tres dosis seguidas de una dosis de refuerzo
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 1**.
Las respuestas de anticuerpos bactericidas un mes después de la tercera vacunación contra las cepas meningocócicas de referencia fueron altas contra los antígenos fHbp, NadA y PorA P1.4 en ambos esquemas de vacunación con BEXSERO. Las respuestas bactericidas contra el antígeno NHBA fueron también altas en lactantes vacunados según el esquema de 2, 4 y 6 meses, pero este antígeno parece menos inmunogénico con el esquema de 2, 3 y 4 meses. No se conocen las consecuencias clínicas de la inmunogenicidad reducida del antígeno NHBA en este esquema.

Página 2 de 18

Tabla 1. 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* (IC 95%)	N=1.149 100% (99-100)	N=273 99% (97-100)	N=170 100% (98-100)
	GMT hSBA** (IC 95%)	91 (87-95)	82 (75-91)	101 (90-113)
NadA	% seropositivo (IC 95%)	N=1.152 100% (99-100)	N=275 100% (99-100)	N=165 99% (97-100)
	GMT hSBA (IC 95%)	635 (606-665)	325 (292-362)	396 (348-450)
PorA P1.4	% seropositivo (IC 95%)	N=1.152 84% (82-86)	N=274 81% (76-86)	N=171 78% (71-84)
	GMT hSBA (IC 95%)	14 (13-15)	11 (9,14-12)	10 (8,59-12)
NHBA	% seropositivo (IC 95%)	N=100 84% (75-91)	N=112 37% (28-46)	N=35 43% (26-61)
	GMT hSBA (IC 95%)	16 (13-21)	3,24 (2,49-4,21)	3,29 (1,85-5,83)

* % seropositivo= porcentaje de sujetos que alcanzaron hSBA ≥1:5. **
GMT= Título medio geométrico.

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 refuerzo) y los datos de la dosis de refuerzo tras una cuarta dosis de BEXSERO administrada a los 12 meses de edad se resumen en la **Tabla 2**. La persistencia de la respuesta inmune un año después de la dosis de refuerzo se presenta también en la **Tabla 2**.

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 de anticuerpos bactericidas un año después de la dosis de refuerzo

Antígeno		2, 3, 4, 12 meses	2, 4, 6, 12 meses
fHbp	pre-refuerzo* % seropositivo** (IC 95%) GMT hSBA*** (IC 95%)	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 % seropositivo (IC 95%) hSBA GMT (IC 95%)	N=83 100% (96-100) 135 (108-170)	N=422 100% (99-100) 128 (118-139)
	12 meses después de dosis de refuerzo % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	-	N=299 62% (56-67) 6,5 (5,63-7,5)

Página 3 de 18

NadA	pre-refuerzo % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	N=79 97% (91-100) 63 (49-83)	N=423 99% (97-100) 81 (74-89)
	1 mes después de dosis de refuerzo % seropositivo (IC 95%)	N=84 100% (96-100)	N=421 100% (99-100)
	GMT hSBA (IC 95%)	1.558 (1.262-1.923)	1.465 (1.350-1.590)
	12 meses después de dosis de refuerzo % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	-	N=298 97% (95-99) 81 (71-94)
PorA P1.4	pre-refuerzo % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	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 % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	N=86 97% (90-99) 47 (36-62)	N=424 95% (93-97) 35 (31-39)
	12 meses después de dosis de refuerzo % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	-	N=300 17% (13-22) 1,91 (1,7-2,15)
NHBA	pre-refuerzo % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	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 % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	N=67 76% (64-86) 12 (8,52-17)	N=100 98% (93-100) 42 (36-50)
	12 meses después de dosis de refuerzo % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	-	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 de edad.
** % seropositivo= porcentaje de sujetos que alcanzaron hSBA ≥1:5. ***
GMT= Título medio geométrico.

Series primarias de dos dosis seguidas de una dosis de refuerzo

Se evaluó la inmunogenicidad después de dos (a los 3 meses y medio y 5 meses de edad) o tres dosis (a los 2 meses y medio, 3 meses y medio y 5 meses de edad) de BEXSERO seguidas de una dosis de refuerzo en un estudio clínico de fase 3. El porcentaje de los sujetos seropositivos (es decir que alcancen un hSBA de al menos 1:4) oscilaron del 44% al 100% un mes después de la segunda dosis y del 55% al 100% un mes después de la tercera dosis. A un mes luego de una dosis de refuerzo administrada 6 meses después de la última dosis, los porcentajes de sujetos seropositivos oscilaron del 87% al 100% para los esquemas de dos dosis, y del 83% al 100% para la serie de tres dosis.

Se evaluó la persistencia de anticuerpos en un estudio de extensión en niños de 3 a 4 años de edad. Porcentajes comparables de sujetos fueron seropositivos a los 2 a 3 años luego de vacunarse previamente tanto con dos dosis seguidas de una dosis de refuerzo de BEXSERO (oscilando del 35% al 91%) o con tres dosis seguidas de una dosis de refuerzo de BEXSERO (oscilando del 36% al 84%). En el mismo estudio la respuesta a una dosis adicional administrada

Página 4 de 18

de 2 a 3 años después de la dosis de refuerzo fue indicativa de la memoria inmunológica como se demuestra a través de una respuesta robusta de anticuerpos contra todos los antígenos de BEXSERO, oscilando del 81% al 100% y del 70% al 99%, respectivamente. Estas observaciones son consistentes con un adecuado esquema primario en la infancia con ambas series, de dos dosis y de tres dosis seguidas de una dosis de refuerzo de BEXSERO.

Inmunogenicidad en lactantes de 6 a 11 meses de edad y niños de 12 a 23 meses de edad La inmunogenicidad tras dos dosis administradas con un intervalo de dos meses en niños de 6 a 23 meses de edad se ha documentado en dos estudios cuyos resultados se resumen en la **Tabla 3**. Las tasas de serorrespuesta y los GMT por 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 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 o a los 13 y 15 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**
		Edad de vacunación	
		6, 8 meses	**13, 15 meses**
fHbp	1 mes después de 2da dosis % seropositivo* (IC 95%) GMT hSBA ** (IC 95%)	N=23 100% (85-100) 250 (173-361)	N=163 100% (98-100) 271 (237-310)
	12 meses después de 2da dosis % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	-	N=68 74% (61-83) 14 (9,4-20)
NadA	1 mes después de 2da dosis % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	N=23 100% (85-100) 534 (395-721)	N=164 100% (98-100) 599 (520-690)
	12 meses después de 2da dosis % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	-	N=68 97% (90-100) 70 (47-104)
PorA P1.4	1 mes después de 2da dosis % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	N=22 95% (77-100) 27 (21-36)	N=164 100% (98-100) 43 (38-49)
	12 meses después de 2da dosis % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	-	N=68 18% (9-29) 1,65 (1,2-2,28)

Página 5 de 18

NHBA	1 mes después de 2 dosis % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	-	N=46 63% (48-77) 11 (7,07-16)
	12 meses después de 2da dosis % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	-	N=65 38% (27-51) 3,7 (2,15-6,35)

* % seropositivo= porcentaje de sujetos que alcanzaron hSBA ≥1:4 (en el intervalo de 6 a 11 meses de edad) y un hSBA ≥1:5 (en los grupos de 12 a 23 meses de edad). ** GMT= Título medio geométrico.

Las tasas de serorrespuesta fueron del 98% al 100% contra todas las cepas seguida de una dosis de refuerzo administrada aproximadamente un año después de la administración de dos dosis a los 13 y 15 meses de edad.

Inmunogenicidad en niños de 2 a 10 años de edad
La inmunogenicidad después de dos dosis de BEXSERO administradas con uno o dos meses de separación en niños de 2 a 10 años de edad se evaluaron en un estudio clínico inicial de fase 3 y su extensión. En el estudio inicial, cuyos resultados se resumen en la **Tabla 4**, los participantes recibieron dos dosis de BEXSERO con dos meses de separación. Las tasas de serorrespuesta y los GMTs por hSBA contra cada uno de los antígenos fueron altos después del esquema de dos dosis en niños (**Tabla 4**).

Tabla 4. Respuestas de los anticuerpos bactericidas en suero 1 mes después de la segunda dosis de BEXSERO administrado a niños de 2-10 años de edad siguiendo un esquema de 0, 2 meses

Antígeno		2 a 5 años de edad	6 a 10 años de edad
fHbp	% seropositivo* (IC 95%)	N=99 100% (96-100)	N=287 99% (96-100)
	GMT hSBA** (IC 95%)	140 (112-175)	112 (96-130)
NadA	% seropositivo (IC 95%)	N=99 99% (95-100)	N=291 100% (98-100)
	GMT hSBA (IC 95%)	584 (466-733)	457 (392-531)
PorA P1.4	% seropositivo (IC 95%)	N=100 98% (93-100)	N=289 99% (98-100)
	GMT hSBA (IC 95%)	42 (33-55)	40 (34-48)
NHBA	% seropositivo (IC 95%)	N=95 91% (83-96)	N=275 95% (92-97)
	GMT hSBA (IC 95%)	23 (18-30)	35 (29-41)

* % seropositivo= porcentaje de sujetos que alcanzaron un hSBA ≥1:4 (contra cepas de referencia para los antígenos fHbp, NadA, PorA P1.4) y un hSBA ≥1:5 (contra cepa de referencia para el antígeno NHBA)
** GMT= Título medio geométrico.

Página 6 de 18

En el estudio de extensión, en el cual se administraron dos dosis de BEXSERO con un mes de separación en niños no vacunados, altos porcentajes de sujetos fueron seropositivos un mes después de la segunda dosis. Se evaluó también una respuesta inmune temprana después de la primera dosis. Los porcentajes de sujetos seropositivos (es decir, que alcanzan un hSBA de al menos 1:4) para las cepas oscilaron del 46% al 95% a un mes después de la primera dosis y del 69% al 100% a un mes luego de la segunda dosis.

Este estudio también evaluó la persistencia de anticuerpos y la respuesta a una dosis de refuerzo en niños quienes recibieron una serie primaria de dos dosis a los 2-5 o 6-10 años de edad. Luego de 24-36 meses, los porcentajes de sujetos seropositivos (es decir, que alcanzaron un hSBA de al menos 1:4) declinaron, con una variación a través de las cepas del 21% al 74% en niños de 47 años de edad y del 47% al 86% en niños de 8-12 años de edad. La respuesta a una dosis de refuerzo administrada 24-36 meses después de la serie primaria demostró memoria inmunológica ya que los porcentajes de sujetos seropositivos tuvieron una variación a través de las cepas del 93% al 100% en niños de 4-7 años de edad y del 96% al 100% en niños de 8-12 años de edad.

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. Tan pronto como un mes luego de la vacunación con la primera dosis, los porcentajes de sujetos que alcanzaron hSBA ≥1:4 oscilaron del 90% al 97% (**Tabla 5**).
En los estudios con adultos, se obtuvieron datos tras dos dosis de BEXSERO con un intervalo de uno o dos meses entre dosis (**Tabla 7**).

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 5. Respuestas de anticuerpos bactericidas del suero en adolescentes un mes después de la administración de una y dos dosis de BEXSERO según distintos esquemas de dos dosis y la persistencia de los anticuerpos bactericidas 18 a 23 meses después de la segunda dosis

Antígeno		**0, 1 meses**	**0, 2 meses**	**0, 6 meses**
fHbp	1 mes después de la 1er dosis	N=677	N=342	N=112
	% seropositivo* (IC 95%)	94% (92-96)	92% (88-94)	92% (85-96)
	GMT hSBA ** (IC 95%)	60 (53-69)	52 (43-63)	46 (33-63)
	1 mes después de la 2da dosis	N=638	N=319	N=86
	% seropositivo (IC 95%)	100% (99-100)	100% (99-100)	100% (99-100)
	GMT hSBA (IC 95%)	210 (193-229)	234 (209-263)	218 (157-302)
	18-23 meses después de la 2da dosis	N=102	N=106	N=49

Página 7 de 18

	% seropositivo (IC 95%)	82% (74-89)	81% (72-88)	84% (70-93)
	GMT hSBA (IC 95%)	29 (20-42)	34 (24-49)	27 (16-45)
NadA	1 mes después de la 1er dosis	N= 677	N=342	N=111
	% seropositivo (IC 95%)	97% (95-98)	96% (94-98)	97% (92-99)
	GMT hSBA (IC 95%)	73 (64-82)	69 (58-82)	81 (61-109)
	1 mes después de la 2da dosis	N=639	N=320	N=86
	% seropositivo (IC 95%)	100% (99-100)	99% (98-100)	99% (94-100)
	GMT hSBA (IC 95%)	490 (455-528)	734 (653-825)	880 (675-1.147)
	18-23 meses después de la 2da dosis	N=102	N=106	N=49
	% seropositivo (IC 95%)	93% (86-97)	95% (89-98)	94% (83-99)
	GMT hSBA (IC 95%)	40 (30-54)	43 (33-58)	65 (43-98)
PorA P1.4	1 mes después de la 1er dosis	N=677	N=342	N=111
	% seropositivo (IC 95%)	94% (92-96)	92% (88-94)	90% (83-95)
	GMT hSBA (IC 95%)	49 (43-55)	40 (33-47)	42 (31-56)
	1 mes después de la 2da dosis	N=639	N=319	N=86
	% seropositivo (IC 95%)	100% (99-100)	100% (99-100)	100% (96-100)
	GMT hSBA (IC 95%)	92 (84-102)	123 (107-142)	140 (101-195)
	18-23 meses después de la 2da dosis	N=102	N=106	N=49
	% seropositivo (IC 95%)	75% (65-83)	75% (66-83)	86% (73-94)
	GMT hSBA (IC 95%)	17 (12-24)	19 (14-27)	27 (17-43)
NHBA	1 mes después de la 2da dosis	N=46	N=46	-
	% seropositivo (IC 95%)	100% (92-100)	100% (92-100)	-

Página 8 de 18

	GMT hSBA (IC 95%)	99 (76-129)	107 (82-140)	-

* % seropositivo= porcentaje de sujetos que alcanzaron hSBA ≥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 de sujetos y las tasas de serorrespuesta con, al menos, un aumento de 4 veces en el título de hSBA desde el 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.

Tabla 6. Porcentaje de adolescentes con serorrespuesta y aumento de los títulos bactericidas de al menos 4 veces un mes después de una y 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* después de la 1er dosis (IC 95%)	Titulación prevacunación <1:4	N=388 90% (87-93)	N=193 86% (80-91)	N=65 86% (75-93)
		Titulación prevacunación ≥1:4	N=289 100% (98-100)	N=149 99% (95-100)	N=47 100% (92-100)
	% 4-veces de aumento despues de la 1er dosis (IC 95%)	Titulación prevacunación <1:4	N=388 87% (84-91)	N=193 84% (78-89)	N=65 86% (75-93)
		Titulación pre-vacunación ≥1:4	N=289 71% (65-76)	N=149 68% (60-75)	N=47 62% (46-75)
	% seropositivo* después de la 2da dosis (IC 95%)	Titulación prevacunación <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 después de la 2da dosis (IC 95%)	Titulación prevacunación <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 después de la 1er dosis (IC 95%)	Titulación prevacunación <1:4	N=454 95% (93-97)	N=223 96% (92-98)	N=79 96% (89-99)
		Titulación prevacunación ≥1:4	N=223 100% (98-100)	N=119 98% (94-100)	N=32 100% (89-100)
	% 4-veces de aumento después de la 1er dosis	Titulación prevacunación <1:4	N=454 94% (92-96)	N=223 95% (91-98)	N=79 96% (89-99)

Página 9 de 18

	(IC 95%)	Titulación prevacunación ≥1:4	N=223 74% (67-79)	N=119 72% (63-80)	N=32 69% (50-84)
	% seropositivo después de la 2da dosis (IC 95%)	Titulación prevacunación <1:4	N=427 100% (99-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)
		Titulación prevacunación ≥1:4	N=212 100% (98-100)	N=109 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)
	% 4-veces de aumento después de la 2da dosis (IC 95%)	Titulación prevacunación <1:4	N=426 99% (98-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)
		Titulación prevacunación ≥1:4	N=212 96% (93-98)	N=109 95% (90-98)	N=22 95% (77-100)
PorA P1.4	% seropositivo después de la 1er dosis (IC 95%)	Titulación prevacunación <1:4	N=450 91% (88-94)	N=219 87% (82-91)	N=75 85% (75-92)
		Titulación prevacunación ≥1:4	N=226 100% (98-100)	N=123 100% (97-100)	N=36 100% (90-100)
	% 4-veces de aumento después de la 1er dosis (IC 95%)	Titulación prevacunación <1:4	N=450 91% (88-94)	N=219 85% (80-90)	N=75 85% (75-92)
		Titulación prevacunación ≥1:4	N=226 64% (57-70)	N=123 55% (46-64)	N=36 64% (46-79)
	% seropositivo después de la 2da dosis (IC 95%)	Titulación prevacunación <1:4	N=427 100% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)
		Titulación prevacunación ≥1:4	N=212 100% (98-100)	N=111 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)
	% 4-veces de aumento después de la 2da dosis (IC 95%)	Titulación prevacunación <1:4	N=426 99% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)
		Titulación prevacunación ≥1:4	N=211 81% (75-86)	N=111 77% (68-84)	N=22 82% (60-95)
NHBA	% seropositivo después de la 2da dosis (IC 95%)	Titulación prevacunación <1:4	N=2 100% (16-100)	N=9 100% (66-100)	-
		Titulación prevacunación ≥1:4	N=44 100% (92-100)	N=37 100% (91-100)	-
	% 4-veces de aumento después de la 2da dosis (IC 95%)	Titulación prevacunación <1:4	N=2 100% (16-100)	N=9 89% (52-100)	-
		Titulación prevacunación ≥1:4	N=44 30% (17-45)	N=37 19% (8-35)	-

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

Página 10 de 18

Los datos de persistencia de anticuerpos para el estudio en adolescentes fueron obtenidos en una extensión del estudio de fase 3. Aproximadamente 7,5 años luego de la serie primaria de dos dosis, los porcentajes de sujetos con hSBA≥1:4 declinaron, con una variación a través de las cepas del 29% al 84%. La respuesta a una dosis de refuerzo administrada 7,5 años después de la serie primaria demostró memoria inmunológica ya que los porcentajes de sujetos que alcanzaron un hSBA≥1:4 tuvo una variación a través de las cepas del 93% al 100%.

El mismo estudio también evaluó los datos de persistencia de anticuerpos de un estudio adicional de fase 3 inicial en adolescentes. Aproximadamente 4 años luego de la serie primaria de dos dosis, los porcentajes de sujetos con hSBA≥1:5 generalmente declinaron con una variación a través de las cepas del 68% al 100% luego de la segunda dosis a una variación a través de las cepas del 9% al 84%. La respuesta a una dosis de refuerzo administrada 4 años después de la serie primaria demostró memoria inmunológica ya que los porcentajes de sujetos con hSBA≥1:5 tuvo una variación a través de las cepas del 92% al 100%.

Tabla 7. Respuestas de anticuerpos bactericidas del suero en adultos después de dos dosis de BEXSERO administradas de acuerdo a diferentes esquemas de dos dosis.

Antígeno		**0, 1 meses**	**0, 2 meses**
fHbp	1 mes después de la 2da dosis	N=28	N=46
	% seropositivo* (IC 95%)	100% (88-100)	100% (92-100)
	hSBA GMT** (IC 95%)	100 (75-133)	93 (71-121)
NadA	1 mes después de la 2da dosis	N=28	N=46
	% seropositivo (IC 95%)	100% (88-100)	100% (92-100)
	hSBA GMT (IC 95%)	566 (338-948)	144 (108-193)
PorA P1.4	1 mes después de la 2da dosis	N=28	N=46
Antígeno		**0, 1 meses**	**0, 2 meses**
	% seropositivo (IC 95%)	96% (82-100)	91% (79-98)
	hSBA GMT (IC 95%)	47 (30-75)	32 (21-48)

* % seropositivo= porcentaje de sujetos que alcanzaron hSBA ≥1:4. **
GMT= Título medio geométrico
La respuesta del suero bactericida al antígeno NHBA no se ha evaluado.

Inmunogenicidad en poblaciones especiales

Niños y adolescentes con deficiencias del complemento, asplenia, o disfunción esplénica

En un estudio clínico de fase 3, los niños y adolescentes entre los 2 y 17 años de edad con deficiencias del complemento (40), con asplenia o disfunción esplénica (107), y sujetos sanos de la misma edad (85) recibieron dos dosis de BEXSERO con dos meses de separación entre dosis. Un mes después del esquema de dos dosis, los porcentajes de sujetos con hSBA ≥1:5 en individuos con deficiencias del complemento y asplenia o disfunción esplénica fueron 87% y 97% para el antígeno fHbp, 95% y 100% para el antígeno NadA, 68% y 86% para el antígeno PorA P1.4, 73% y 94% para el antígeno NHBA, respectivamente, indicando una respuesta inmune en estos sujetos inmunocomprometidos. Los porcentajes de sujetos sanos con hSBA ≥1:5 fueron 98% para el antígeno fHbp, 99% para el antígeno NadA, 83% para el antígeno PorA P1.4, y 99% para el antígeno NHBA.

Efectividad

En Reino Unido, BEXSERO se incluyó en el programa nacional de inmunización (PNI) en septiembre de 2015 usando un esquema de dos dosis en lactantes (a los 2 y 4 meses de edad)

Página 11 de 18

seguido por una dosis de refuerzo (a los 12 meses de edad). Salud Pública de Inglaterra está llevando a cabo un estudio observacional de 3 años a nivel nacional cubriendo la cohorte de nacimiento completa.

En el estudio en curso, los datos de los primeros 10 meses mostraron un 50% de reducción de casos de EMI causada por *Neisseria meningitidis* grupo B [Relación de la Tasa de Incidencia 0,50 (95% CI: 0,36;0,71)] en los lactantes elegibles para la vacuna, independientemente del estado de vacunación de los lactantes o de la cobertura de la cepa meningocócica del grupo B prevista. Dos años después de la introducción de BEXSERO en el PNI, los datos mostraron reducciones sostenidas de los casos de EMI causada por *Neisseria meningitidis* grupo B en los lactantes elegibles para la vacuna, independientemente de la cobertura de la vacuna en la población.

Dos años después de la introducción de BEXSERO en el PNI, la efectividad de la vacuna después de al menos una dosis fue 43% (95% CI: -11;69), después de al menos dos dosis fue 64% (95% CI: 4;84) y después de la dosis de refuerzo (tercera) a los 12 meses de edad fue 82% (95% CI: -81;97).

Propiedades Farmacocinéticas.
No se requiere una evaluación de las propiedades farmacocinéticas para las vacunas.

Datos pre-clínicos
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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Edad de la primera dosis	Inmunización primaria	Intervalos entre las dosis primarias	Dosis de refuerzo
Lactantes, 2 meses a 5 meses[a]	Tres dosis de 0,5 ml cada una	No menor a 1 mes	Sí, una dosis entre los 12 y 23 meses de edad con un intervalo de al menos 6 meses entre las series primarias y la dosis de refuerzo[b]
Lactantes, 3 meses a 5 meses	Dos dosis de 0,5 ml cada una	No menor a 2 meses	
Lactantes, 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, 12 meses a 23 meses	Dos dosis cada una de 0,5 ml	No menor a 2 meses	Sí, una dosis con un intervalo de 12 a 23 meses entre la serie primaria y la dosis de refuerzo[b]

Página 12 de 18

Niños, 2 años a 10 años	Dos dosis cada una de 0,5 ml	No menor a 1 mes	Una dosis de refuerzo debe ser considerada en individuos en continuo riesgo de exposición a enfermedad meningocócica, de acuerdo con las recomendaciones oficiales[b]
Adolescentes (de 11 años) y adultos*	Dos dosis cada una de 0,5 ml	No menor a 1 mes	Una dosis de refuerzo debe ser considerada en individuos en continuo riesgo de exposición a enfermedad meningocócica, de acuerdo con las recomendaciones oficiales[b]

[a] La seguridad y eficacia de BEXSERO en lactantes menores de 8 semanas de edad aún no ha sido establecida. No existen datos disponibles. [b] Ver sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**.
* La seguridad y eficacia de BEXSERO en individuos mayores de 50 años de edad no ha sido establecida.

No hay datos suficientes disponibles sobre la seguridad y efectividad del uso de manera intercambiable de BEXSERO y otras vacunas contra meningococo del grupo B para completar las series de vacunación. Por eso, se recomienda que los sujetos que han recibido una primera dosis de BEXSERO, completen el curso de vacunación con BEXSERO.

Modo de administración
La vacuna se administra mediante inyección intramuscular profunda, preferiblemente en la región anterolateral del muslo en lactantes o en la región superior del brazo en el músculo deltoides en sujetos mayores.

Deben usarse sitios de inyección separados si se administra más de una vacuna a la vez.

La vacuna 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, no administrar la vacuna. Si se proveen dos agujas de diferente longitud en el estuche, elegir la aguja apropiada para asegurar una administración intramuscular.

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe ser mezclado con otros medicamentos.

Cualquier producto no utilizado o material de desecho, debe descartarse de acuerdo con los requerimientos locales.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección **FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**.

Página 13 de 18

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
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, subcutánea o intradérmica.

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.

Pueden ocurrir reacciones relacionadas con ansiedad, incluyendo reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con estrés, asociadas con la vacunación como una respuesta psicógena a la aguja de la inyección (ver sección Reacciones Adversas). Es importante que se encuentren disponibles los procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Al igual que con cualquier vacuna, la vacunación con BEXSERO puede que no proteja a todos los vacunados.

No se espera que BEXSERO proporcione protección frente a todas las cepas circulantes de meningococo del grupo B (ver sección **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 (menores 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 2 años de edad).

Los individuos con una respuesta inmune disminuida, debido al uso de terapia inmunosupresora, desórdenes genéticos, u otras causas, pueden tener una respuesta de anticuerpos reducida a la inmunización activa.
Los datos de inmunogenicidad están disponibles en individuos con deficiencias del complemento, asplenia, o disfunción esplénica (ver sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Inmunogenicidad**).

Los individuos que reciben tratamiento que inhibe la activación del complemento terminal (por ejemplo, eculizumab) permanecen con un riesgo aumentado de enfermedad invasiva causada por *Neisseria meningitidis* grupo B incluso después de la vacunación con BEXSERO.

La seguridad y eficacia de BEXSERO en individuos mayores de 50 años de edad no ha sido establecida. Existen datos limitados en pacientes con condiciones médicas crónicas.

Deberá considerarse el posible riesgo de apnea y la necesidad de control respiratorio durante 48-72 horas cuando se administra la serie de inmunización primaria en lactantes muy prematuros (nacidos ≤28 semanas de gestación) y, en particular, a aquellos con el antecedente de inmadurez respiratoria. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, la vacuna no debería dejar de administrarse ni retrasarse.

Individuos sensibles al látex:
Aunque no se detecta látex de caucho natural en el tapón de la jeringa, no se ha establecido el uso seguro de BEXSERO en individuos sensibles al látex.

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

Página 14 de 18

por dosis. No se ha establecido el uso seguro de BEXSERO en individuos sensibles a la kanamicina.

Interacciones *Uso*
con otras vacunas
BEXSERO se puede administrar de manera simultánea con cualquiera de los siguientes antígenos vacunales, ya sea como vacunas monovalentes o combinadas: difteria, tétanos, pertussis acelular, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomelitis inactivada, hepatitis B, neumocócica heptavalente conjugada, sarampión, paperas, rubéola, varicela y meningocócica grupos A, C, W, Y conjugada con CRM (Menveo).

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 Y 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 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 la fertilidad en humanos.
No hubo efectos en la fertilidad femenina en los estudios con animales.

Página 15 de 18

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 en 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 Datos 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 y en un estudio subsecuente en 974 adultos jóvenes. De los sujetos que recibieron BEXSERO, 5.849 eran lactantes y niños (menores de 2 años de edad), 250 eran niños (de 2 a 10 años de edad) y 2.677 eran adolescentes y adultos. De los sujetos que recibieron las series primarias del lactante de BEXSERO, 3.285 recibieron una dosis de refuerzo en el segundo año de vida. Se han evaluado adicionalmente los datos de 988 lactantes y niños (menores de 2 años de edad) y 801 niños (de 2 a 10 años de edad) expuestos a BEXSERO en estudios subsiguientes.

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 vacunados a 2, 4 y 6 meses de edad, la fiebre (≥38 °C) se reportó por el 69% al 79% de los sujetos cuando BEXSERO se coadministraba con vacunas de rutina (conteniendo los siguientes antígenos: neumocócico heptavalente conjugado, difteria, tétanos, pertussis acelular, hepatitis B, poliomelitis inactivada y *Haemophilus influenzae* tipo b) comparada con el 44% al 59% de los sujetos que recibieron las vacunas de rutina solas. 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, resolviendo, 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.
Las frecuencias fueron definidas como:

Muy frecuentes: (≥1/10)

Frecuentes: (≥1/100 a <1/10)

Poco frecuentes: (≥1/1.000 a <1/100)

Raras: (≥1/10.000 a <1/1.000)
Muy raras: (<1/10.000)

Página 16 de 18

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, cefalea
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 musculoesqueléticos y del tejido conectivo
Muy frecuentes: artralgia

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 musculoesqueléticos y del tejido conectivo
Muy frecuentes: mialgia, artralgia

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.

Datos post- comercialización
Además de los reportes en los estudios clínicos, se detallan abajo los reportes voluntarios de reacciones adversas recibidas a nivel mundial para BEXSERO desde su introducción al mercado. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera fiable su frecuencia.

Página 17 de 18

Trastornos del sistema Inmune
Reacciones alérgicas (incluyendo reacciones anafilácticas)

Trastornos del sistema nervioso
Episodio hipotónico-hiporreactivo, síncope o respuesta vasovagal a la inyección

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Rash (adolescentes desde 11 años de edad y adultos)

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración
Fiebre (adolescentes desde 11 años de edad y adultos), reacciones en el sitio de inyección (incluyendo inflamación extensa del miembro inyectado, ampollas en o alrededor del sitio de administración y nódulo en el sitio de inyección el cual puede persistir por más de un mes)

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 de acuerdo a las condiciones de uso recomendadas.

SOBREDOSIFICACIÓN
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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
Hospital de Pediatria Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 Hospital
A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777.
Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIÓN
0,5 ml de suspensión en jeringa pre-llenada.
Envases con 1 ó 10 jeringas pre-llenadas, con o sin agujas. Puede ser que no todos los tamaños de envases estén comercializados.

CONSERVACIÓN
Almacenar en heladera (2°C – 8°C).
No congelar.
Proteger de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 57.792
Fabricado por: GlaxoSmithKline Vaccines S.R.L., Bellaria - Rosia, Italia.
Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.**
Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.
INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A GlaxoSmithKline Argentina S.A. 0800 220 4752 o alternativamente al (011) 4725-8900.

GDS012
Fecha de última actualización: …/…/…. Disp. N° ….

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías GSK.
©20XX Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.

Página 18 de 18

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número: IF-2020-40117126-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 23 de Junio de 2020

Referencia: PROYECTO DE PROSPECTO BEXERO 1-47-2002-110-20-6.pdf

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.23 15:25:05 -03:00

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.23 15:25:06 -03:00