



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

DISPOSICIÓN Nº **2479**

BUENOS AIRES, **14 MAR. 2016**

VISTO el Expediente Nº 1-47-15442-15-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A solicita la autorización de nuevos prospectos para la especialidad medicinal de nombre comercial BEXSERO y nombre genérico VACUNA MENINGOCÓCICA MULTICOMPONENTE DEL GRUPO B, autorizada por el Certificado Nº 57.792.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92.

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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición 6077/97.

Que a fojas 117 y 118 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.



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

DISPOSICIÓN N°

2479

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nro. 1490/92 y 101/15 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A los nuevos prospectos para la especialidad medicinal de nombre comercial BEXSERO y nombre genérico VACUNA MENINGOCÓCICA MULTICOMPONENTE DEL GRUPO B, autorizada por el Certificado N° 57.792, cuyos textos constan a fojas 25 a 72, desglosándose a fojas 25 a 40.

ARTÍCULO 2º.- Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 8023/15 los prospectos autorizados por las fojas 25 a 72 aprobadas en el artículo 1º.

ARTÍCULO 3º.- Acéptese el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 57.792 en los términos de la Disposición 6077/97.

ARTÍCULO 4º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición



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

DISPOSICIÓN Nº

2479

conjuntamente con los prospectos y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-47-15442-15-2

DISPOSICIÓN Nº

mdg

2479

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizo mediante Disposición N° **2479** a los efectos de su anexo en el certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.792 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., la modificación de los datos característicos, que figuran al pie, del producto inscripto en el Registro de Especialidades medicinales (REM) bajo:

Nombre Comercial: BEXSERO

Nombre Genérico: VACUNA MENINGOCÓCICA MULTICOMPONENTE DEL GRUPO B.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 8023/15.

Tramitado por expediente N° 1-47-20525-13-6

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
PROSPECTOS	Anexo de Disposición N° 8023/15.	Prospectos a fojas 25 a 72, desglosándose las fojas 25 a 40.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al Certificado de Autorización antes mencionado.



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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 57.792 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de.....

14 MAR. 2016

Expediente N° 1-47-15442-15-2

DISPOSICION N°

2479

Dr. ROBERTO LEIDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

BEXSERO®**14 MAR. 2016****VACUNA MENINGOCÓCICA MULTICOMPONENTE DEL GRUPO B****(RECOMBINANTE, ADSORBIDA)****Suspensión Inyectable****Venta bajo receta médica****Industria italiana****FÓRMULA CUANTITATIVA Y CUALITATIVA****Principio(s) activo (s)**

Una dosis (0.5 ml) contiene:

Proteína recombinante de fusión NHBA de <i>Neisseria meningitidis</i> del grupo B ^{1,2,3}	50 µg
Proteína recombinante NadA de <i>Neisseria meningitidis</i> del grupo B ^{1,2,3}	50 µg
Proteína recombinante de fusión fHbp de <i>Neisseria meningitidis</i> del grupo B ^{1,2,3}	50 µg
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 µg

¹ producida en células *E. coli* mediante tecnología de ADN recombinante² 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).

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

AdyuvantesAdsorbida en hidróxido de aluminio (0,5 mg Al³⁺)**FORMA FARMACÉUTICA**

Suspensión inyectable.

Suspensión líquida blanca opalescente.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Vacunas meningocócica, código ATC: J07AH09.

INDICACIONES

Bexsero® está indicado para la inmunización activa de individuos a partir de 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 "Características/Propiedades farmacológicas" para información sobre protección frente a cepas específicas del grupo B.

CARACTERÍSTICAS/PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

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. 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.

Eficacia Clínica

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.

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 (ver Tabla 1) y un mes después de la vacunación de refuerzo (ver Tabla 2).

En un estudio de extensión, se evaluó la persistencia de la respuesta inmune un año después de la dosis de refuerzo (ver Tabla 2). 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 3). 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 3).

Inmunogenicidad en lactantes de 2 meses 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 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.

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	Estudio V72P12	Estudio V72P16
		2, 4, 6 meses	2, 3, 4 meses	2, 3, 4 meses
fHbp	% seropositivo* (95% CI)	N=1149 100% (99-100)	N=273 99% (97-100)	N=170 100% (98-100)
	GMT hSBA** (95% CI)	91 (87-95)	82 (75-91)	101 (90-113)
NadA	% seropositivo (95% CI)	N=1152 100% (99-100)	N=275 100% (99-100)	N=165 99% (97-100)
	GMT hSBA (95% CI)	635 (606-665)	325 (292-362)	396 (348-450)
PorA P1.4	% seropositivo (95% CI)	N=1152 84% (82-86)	N=274 81% (76-86)	N=171 78% (71-84)
	GMT hSBA (95% CI)	14 (13-15)	11 (9,14-12)	10 (8,59-12)
NHBA	% seropositivo (95% CI)	N=100 84% (75-91)	N=112 37% (28-46)	N=35 43% (26-61)
	GMT hSBA (95% CI)	16 (13-21)	3,24 (2,49-4,21)	3,29 (1,85-5,83)

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

** 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 refuerzo¹ 12 meses después de la serie primaria administrada a los 2, 3 y 4 o 2, 4 y 6 meses de edad, y persistencia del anticuerpo bactericida un año después de la dosis de refuerzo

Antígeno		2, 3, 4, 12 meses	2, 4, 6, 12 meses
fHbp	pre-refuerzo*	N=81 58% (47-69) 5,79 (4,54-7,39)	N=426 82% (78-85) 10 (9,55-12)
	1 mes después de dosis de refuerzo	N=83 100% (96-100) 135 (108-170)	N=422 100% (99-100) 128 (118-139)
	12 meses después de dosis de refuerzo	-	N=299 62% (56-67) 6,5 (5,63-7,5)
NadA	pre-refuerzo	N=79 97% (91-100) 63 (49-83)	N=423 99% (97-100) 81 (74-89)
	1 mes después de dosis de refuerzo	N=84 100% (96-100) 1558 (1262-1923)	N=421 100% (99-100) 1465 (1350-1590)
	12 meses después de dosis de refuerzo	-	N=298 97% (95-99) 81 (71-94)
PorA P1.4	pre-refuerzo	N=83 19% (11-29) 1,61 (1,32-1,96)	N=426 22% (18-26) 2,14 (1,94-2,36)
	1 mes después de dosis de refuerzo	N=86 97% (90-99) 47 (36-62)	N=424 95% (93-97) 35 (31-39)
	12 meses después de dosis de refuerzo	-	N=300 17% (13-22) 1,91 (1,7-2,15)
NHBA	pre-refuerzo	N=69 25% (15-36) 2,36 (1,75-3,18)	N=100 61% (51-71) 8,4 (6,4-11)
	1 mes después de dosis de refuerzo	N=67 76% (64-86) 12 (8,52-17)	N=100 98% (93-100) 42 (36-50)
	12 meses después de dosis de refuerzo	-	N=291 36% (31-42%) 3,35 (2,88-3,9)

* el momento antes de la dosis de refuerzo representa la persistencia de anticuerpos bactericidas 8 meses después de la vacunación con Bexsero a los 2, 3 y 4 meses de edad y 6 meses después de la vacunación con Bexsero a los 2, 4 y 6 meses.

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

*** GMT = Título medio geométrico.

Immunogenicidad en niños de 6 a 11 meses, de 12 a 23 meses y de 2 a 10 años de edad

La inmunogenicidad tras dos dosis administradas con un intervalo de dos meses en niños de 6 a 26 meses se ha documentado en tres estudios cuyos resultados se resumen en la Tabla 3. Las tasas de

serorrespuesta y los GMT 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 y de 24 a 26 meses de edad. Los datos de la persistencia de anticuerpos un año después de las dos dosis a los 13 y a los 15 meses de edad también se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3. Respuestas de anticuerpos bactericidas del suero tras la vacunación con Bexsero a los 6 y 8 meses de edad, a los 13 y 15 meses de edad o a los 24 y 26 meses de edad y persistencia de anticuerpos bactericidas un año después de las dos dosis a los 13 y 15 meses de edad.

Antígeno		Rango de edad		
		6 a 11 Meses de edad	12 a 23 Meses de edad	2 a 10 Años de edad
		Edad de vacunación		
		6, 8 meses	13, 15 meses	24, 26 meses
fHbp	<u>1 mes después de 2^{da} dosis</u> % seropositivo* (95% CI) GMT hSBA ** (95% CI)	N=23 100% (85-100) 250 (173-361)	N=163 100% (98-100) 271 (237-310)	N=105 100% (97-100) 220 (186-261)
	<u>12 meses después de 2^{da} dosis</u> % seropositivo (95% CI) GMT hSBA (95% CI)	-	N=68 74% (61-83) 14 (9,4-20)	-
NadA	<u>1 mes después de 2^{da} dosis</u> % seropositivo (95% CI) GMT hSBA (95% CI)	N=23 100% (85-100) 534 (395-721)	N=164 100% (98-100) 599 (520-690)	N=103 99% (95-100) 455 (372-556)
	<u>12 meses después de 2^{da} dosis</u> % seropositivo (95% CI) GMT hSBA (95% CI)	-	N=68 97% (90-100) 70 (47-104)	-
PorA P1.4	<u>1 mes después de 2^{da} dosis</u> % seropositivo (95% CI) GMT hSBA (95% CI)	N=22 95% (77-100) 27 (21-36)	N=164 100% (98-100) 43 (38-49)	N=108 98% (93-100) 27 (23-32)
	<u>12 meses después de 2^{da} dosis</u> % seropositivo (95% CI) GMT hSBA (95% CI)	-	N=68 18% (9-29) 1,65 (1,2-2,28)	-
NHBA	<u>1 mes después de 2^{da} dosis</u> % seropositivo (95% CI) GMT hSBA (95% CI)	-	N=46 63% (48-77) 11 (7,07-16)	N=100 97% (91-99) 38 (32-45)
	<u>12 meses después de 2^{da} dosis</u> % seropositivo (95% CI) GMT hSBA (95% CI)	-	N=65 38% (27-51) 3,7 (2,15-6,35)	-

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

** GMT = Título medio geométrico.

En un grupo adicional de 67 niños evaluado tras la vacunación con dos dosis de Bexsero comenzando desde los 40 a los 44 meses de edad en dos estudios de extensión (N=36 y N=29-31, respectivamente), se observó un aumento de los títulos de hSBA para los cuatro antígenos de referencia. Los porcentajes de sujetos seropositivos fueron del 100% para fHbp y NadA; 94% y 90% para PorA P1.4; 89% y 72% para NHBA.



Inmunogenicidad en adolescentes (a partir de 11 años de edad) y adultos

Los adolescentes recibieron dos dosis de Bexsero con intervalos de uno, dos o seis meses entre dosis; estos datos se resumen en las Tablas 4 y 5. Tan pronto como un mes luego de la vacunación con la primera dosis, los porcentajes de sujetos que alcanzaron hSBA $\geq 1:4$ oscilaron de 90% a 97% (ver tabla 4).

En los estudios con adultos, se obtuvieron datos tras dos dosis de Bexsero con un intervalo de uno o dos meses entre dosis (ver Tabla 6).

Los esquemas de vacunación de dos dosis administradas con un intervalo de uno o dos meses mostraron respuestas inmunes similares tanto en adultos como en adolescentes. También se observaron respuestas similares en adolescentes a los que se administraron dos dosis de Bexsero con un intervalo de seis meses.

Tabla 4. Respuestas de anticuerpos bactericidas del suero en adolescentes 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 1 ^{er} dosis	N=677	N=342	N=112
	% seropositivo* (95% CI)	94% (92-96)	92% (88-94)	92% (85-96)
	GMT hSBA ** (95% CI)	60 (53-69)	52 (43-63)	46 (33-63)
	1 mes después de la 2 ^{da} dosis	N=638	N=319	N=86
	% seropositivo (95% CI)	100% (99-100)	100% (99-100)	100% (99-100)
	GMT hSBA (95% CI)	210 (193-229)	234 (209-263)	218 (157-302)
	18-23 meses después de la 2 ^{da} dosis	N=102	N=106	N=49
	% seropositivo (95% CI)	82% (74-89)	81% (72-88)	84% (70-93)
	GMT hSBA (95% CI)	29 (20-42)	34 (24-49)	27 (16-45)
NadA	1 mes después de la 1 ^{er} dosis	N= 677	N=342	N=111
	% seropositivo (95% CI)	97% (95-98)	96% (94-98)	97% (92-99)
	GMT hSBA (95% CI)	73 (64-82)	69 (58-82)	81 (61-109)



	1 mes después de la 2 ^{da} dosis	N=639	N=320	N=86
	% seropositivo (95% CI)	100% (99-100)	99% (98-100)	99% (94-100)
	GMT hSBA (95% CI)	490 (455-528)	734 (653-825)	880 (675-1147)
	18-23 meses después de la 2 ^{da} dosis	N=102	N=106	N=49
	% seropositivo (95% CI)	93% (86-97)	95% (89-98)	94% (83-99)
	GMT hSBA (95% CI)	40 (30-54)	43 (33-58)	65 (43-98)
PorA P1.4	1 mes después de la 1 ^{ra} dosis	N=677	N=342	N=111
	% seropositivo (95% CI)	94% (92-96)	92% (88-94)	90% (83-95)
	GMT hSBA (95% CI)	49 (43-55)	40 (33-47)	42 (31-56)
	1 mes después de la 2 ^{da} dosis	N=639	N=319	N=86
	% seropositivo (95% CI)	100% (99-100)	100% (99-100)	100% (96-100)
	GMT hSBA (95% CI)	92 (84-102)	123 (107-142)	140 (101-195)
	18-23 meses después de la 2 ^{da} dosis	N=102	N=106	N=49
	% seropositivo (95% CI)	75% (65-83)	75% (66-83)	86% (73-94)
	GMT hSBA (95% CI)	17 (12-24)	19 (14-27)	27 (17-43)
NHBA	1 mes después de la 2 ^{da} dosis	N=46	N=46	-
	% seropositivo (95% CI)	100% (92-100)	100% (92-100)	-
	GMT hSBA (95% CI)	99 (76-129)	107 (82-140)	-

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

** GMT = Título medio geométrico.

En el estudio con adolescentes, las respuestas bactericidas después de las dos dosis de Bexsero se estratificaron según un hSBA basal inferior a 1:4 o mayor o igual a 1:4. Los porcentajes 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 5. Después de la vacunación con Bexsero, un alto porcentaje de los pacientes eran seropositivos y sus títulos de hSBA aumentaron hasta 4 veces independientemente del estado previo a la vacunación.



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

Antígeno			0, 1 meses	0, 2 meses	0, 6 meses	
ftHbp	% seropositivo* después de la 1 ^{er} dosis (95% CI)	Titulación pre-vacunación <1:4	N=388 90% (87-93)	N=193 86% (80-91)	N=65 86% (75-93)	
		Titulación pre-vacunación ≥1:4	N=289 100% (98-100)	N=149 99% (95-100)	N=47 100% (92-100)	
	% 4-veces de aumento después de la 1 ^{er} dosis (95% CI)	Titulación pre-vacunación <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 2 ^{da} dosis (95% CI)	Titulación pre-vacunación <1:4	N=369 100% (98-100)	N=179 100% (98-100)	N=55 100% (94-100)	
		Titulación pre-vacunación ≥1:4	N=269 100% (99-100)	N=140 100% (97-100)	N=31 100% (89-100)	
	% 4-veces de aumento después de la 2 ^{da} dosis (95% CI)	Titulación pre-vacunación <1:4	N=369 100% (98-100)	N=179 100% (98-100)	N=55 100% (94-100)	
		Titulación pre-vacunación ≥1:4	N=268 90% (86-93)	N=140 86% (80-92)	N=31 90% (74-98)	
	NadA	% seropositivo después de la 1 ^{er} dosis (95% CI)	Titulación pre-vacunación <1:4	N=454 95% (93-97)	N=223 96% (92-98)	N=79 96% (89-99)
			Titulación pre-vacunación ≥1:4	N=223 100% (98-100)	N=119 98% (94-100)	N=32 100% (89-100)
		% 4-veces de aumento después de la 1 ^{er} dosis (95% CI)	Titulación pre-vacunación <1:4	N=454 94% (92-96)	N=223 95% (91-98)	N=79 96% (89-99)
			Titulación pre-vacunación ≥1:4	N=223 74% (67-79)	N=119 72% (63-80)	N=32 69% (50-84)
% seropositivo después de la 2 ^{da} dosis (95% CI)		Titulación pre-vacunación <1:4	N=427 100% (99-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)	
		Titulación pre-vacunación ≥1:4	N=212 100% (98-100)	N=109 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)	
% 4-veces de aumento después de la 2 ^{da} dosis (95% CI)		Titulación pre-vacunación <1:4	N=426 99% (98-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)	
		Titulación pre-vacunación ≥1:4	N=212 96% (93-98)	N=109 95% (90-98)	N=22 95% (77-100)	
PorA P1.4		% seropositivo después de la 1 ^{er} dosis (95% CI)	Titulación pre-vacunación <1:4	N=450 91% (88-94)	N=219 87% (82-91)	N=75 85% (75-92)
			Titulación pre-vacunación ≥1:4	N=226 100% (98-100)	N=123 100% (97-100)	N=36 100% (90-100)
		% 4-veces de aumento después de la 1 ^{er} dosis (95% CI)	Titulación pre-vacunación <1:4	N=450 91% (88-94)	N=219 85% (80-90)	N=75 85% (75-92)
			Titulación pre-vacunación ≥1:4	N=226 64% (57-70)	N=123 55% (46-64)	N=36 64% (46-79)
	% seropositivo después de la 2 ^{da} dosis (95% CI)	Titulación pre-vacunación <1:4	N=427 100% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)	
		Titulación pre-vacunación ≥1:4	N=212 100% (98-100)	N=111 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)	



	% 4-veces de aumento después de la 2 ^{da} dosis (95% CI)	Titulación pre-vacunación <1:4	N=426 99% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)
		Titulación pre-vacunación ≥1:4	N=211 81% (75-86)	N=111 77% (68-84)	N=22 82% (60-95)
NHBA	% seropositivo después de la 2 ^{da} dosis (95% CI)	Titulación pre-vacunación <1:4	N=2 100% (16-100)	N=9 100% (66-100)	-
		Titulación pre-vacunación ≥1:4	N=44 100% (92-100)	N=37 100% (91-100)	-
	% 4-veces de aumento después de la 2 ^{da} dosis (95% CI)	Titulación pre-vacunación <1:4	N=2 100% (16-100)	N=9 89% (52-100)	-
		Titulación pre-vacunación ≥1:4	N=44 30% (17-45)	N=37 19% (8-35)	-

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

Table 6. Serum bactericidal antibody responses in adults after two doses of Bexsero administered according to different two-dose schedules

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

Datos de seguridad preclínica

Los datos de los estudios pre-clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de toxicidad a dosis repetidas y de toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

La genotoxicidad y el potencial carcinogénico no fueron evaluados, porque estos estudios no son apropiados para una vacuna.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN-MODO DE ADMINISTRACIÓN
Posología
Resumen de posología

Grupo de edad	Inmunización primaria	Intervalos entre las dosis primarias	Dosis de refuerzo
Lactantes, 2 meses a 5 meses	Tres dosis cada una de 0,5 ml, con una primera dosis administrada a los 2 meses de edad ^a	No menor a 1 mes	Sí, una dosis entre los 12 y 23 meses de edad ^b
Lactantes no vacunados, 6 meses a 11 meses	Dos dosis cada una de 0,5 ml	No menor a 2 meses	Sí, una dosis en el segundo año de vida con un intervalo de al menos 2 meses entre la serie primaria y la dosis de refuerzo ^b
Niños no vacunados, 12 meses a 23 meses	Dos dosis cada una de 0,5 ml	No menor a 2 meses	Necesidad no establecida ^b
Niños, 2 años a 10 años	Dos dosis cada una de 0,5 ml	No menor a 2 meses	Necesidad no establecida ^b
Adolescentes (de 11 años de edad) y adultos*	Dos dosis cada una de 0,5 ml	No menor a 1 mes	Necesidad no establecida ^b

^a La primera dosis se debería administrar a los 2 meses de edad. La seguridad y eficacia de Bexsero en lactantes menores de 8 semanas de edad no ha sido establecida todavía. No existen datos disponibles.

^b Ver sección "Características/propiedades Farmacológicas".

* 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 para completar las series de vacunación. Por eso, se recomienda que los sujetos que han recibido una primer 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 inyectarse por vía intravenosa, subcutánea o intradérmica y no debe mezclarse con otras vacunas en la misma jeringa.

Instrucciones para el manejo de Bexsero antes de su administración

Durante el almacenamiento de la suspensión, se puede formar un depósito fino blanquecino. Agitar la vacuna muy bien antes de utilizar para formar una suspensión homogénea.

La vacuna debe inspeccionarse visualmente por si hubiera partículas o decoloración antes de la administración. En caso de que se observaran partículas extrañas y/o alteración del aspecto físico, 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 desecharse de acuerdo con los requerimientos locales.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la fórmula Cuantitativa y Cualitativa.

ADVERTENCIAS

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

No inyectar por vía intravascular.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre deberá estar inmediatamente disponible una supervisión y un tratamiento médico adecuados en caso de que se produzca una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

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 inyección de la aguja (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 "Características/propiedades farmacológicas").

Al igual que con muchas vacunas, el profesional de la salud debe saber que puede producirse una elevación de temperatura tras la vacunación de lactantes y niños (menos de 2 años de edad). La administración profiláctica de antipiréticos en el momento de la vacunación y justo después de ésta puede reducir la incidencia y la intensidad de las reacciones febriles. La medicación antipirética debe iniciarse en lactantes y en niños según las guías locales (menores de dos años de edad).

PRECAUCIONES

La seguridad y efectividad de Bexsero no ha sido evaluada en individuos inmunocomprometidos. En individuos inmunocomprometidos, la vacunación puede no provocar una respuesta de anticuerpos protectores.

La seguridad y eficacia de Bexsero en individuos mayores de 50 años de edad no ha sido establecida. No existen datos en pacientes con condiciones médicas crónicas.

Individuos sensibles al latex:

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 latex.

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

Los estudios clínicos demostraron que las respuestas inmunes de las vacunas de rutina coadministradas no resultaron afectadas por la administración simultánea de Bexsero. Se obtuvieron resultados inconsistentes en los estudios para respuestas a poliovirus inactivado tipo 2 y pneumococo conjugado serotipo 6B, pero estos datos no sugieren interferencia clínicamente significativa.

Los perfiles de seguridad de las vacunas coadministradas no se vieron afectados por la administración concomitante de Bexsero con la excepción de una frecuencia aumentada de aparición de fiebre, sensibilidad en el sitio de la inyección, cambio en los hábitos alimenticios e irritabilidad. El uso profiláctico de paracetamol reduce la incidencia y la gravedad de la fiebre sin afectar a la inmunogenicidad de Bexsero o de las vacunas de rutina. No se ha estudiado el efecto de otros antipiréticos distintos del paracetamol en la respuesta inmune.

No se ha estudiado la administración concomitante de Bexsero con otras vacunas distintas de las mencionadas anteriormente. La administración concomitante de vacunas que contienen células completas de pertussis con Bexsero no ha sido estudiada y no se recomienda.

Cuando se administra de forma simultánea con otras vacunas, Bexsero debe administrarse en sitios de inyección independientes (ver sección "Posología/dosificación-Modo de administración").

Embarazo y Lactancia

Embarazo

No hay suficientes datos clínicos disponibles de embarazos expuestos.

Se desconoce el posible riesgo en embarazadas. No obstante, la vacunación no debería aplazarse en caso de riesgo evidente de exposición a una infección meningocócica.

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

Lactancia

No hay información disponible sobre la seguridad de la vacuna en las mujeres y sus hijos durante el período de lactancia. Debe considerarse la tasa de riesgo/beneficio antes de tomar la decisión de inmunizar durante la lactancia.

No se observaron reacciones adversas en conejas vacunadas ni en sus crías durante 29 días de lactancia. Bexsero fue inmunogénico en los animales madres vacunadas antes de la lactancia y se detectaron anticuerpos en las crías, aunque no se determinaron los niveles de anticuerpos presentes en la leche.

Fertilidad

No existen datos sobre fertilidad en humanos.

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

No hubo efectos en la habilidad de apareamiento o en la fertilidad en conejas en un estudio embriofetal y de desarrollo de toxicidad, en el cual las conejas fueron inyectadas intramuscularmente con Bexsero 35, 21 y 7 días antes del apareamiento y de la gestación los días 7 y 20. La fertilidad en machos no ha sido evaluada en animales.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Bexsero sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, alguno de los efectos mencionados en la sección "Reacciones adversas" puede afectar de forma temporal a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS**Reacciones de adversas de estudios clínicos**

Se evaluó la seguridad de Bexsero en 13 estudios, incluyendo 9 ensayos clínicos controlados aleatorizados con 7.802 sujetos (a partir de 2 meses de edad) que recibieron al menos una dosis de Bexsero y en un estudio subsecuente en 974 adultos jóvenes. De los sujetos que recibieron Bexsero, 5.849 fueron lactantes y niños (menores de 2 años de edad), 250 eran niños (de 2 a 10 años edad) y 2.677 fueron adolescentes y adultos. De los sujetos que recibieron las series primarias del lactante de Bexsero, 3285 recibieron una dosis de refuerzo en el segundo año de vida. Se han evaluado adicionalmente los datos de 207 niños expuestos a Bexsero en un estudio subsiguiente.

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 ($\geq 38^\circ\text{C}$) se reportó para el 69% a 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 rutinas 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, desapareciendo, en la mayoría de los casos, el día siguiente a la vacunación.

En adolescentes y adultos, las reacciones adversas locales y sistémicas más frecuentemente observadas fueron dolor en el sitio de inyección, malestar y cefalea.

No se observó un aumento de la incidencia o la gravedad de las reacciones adversas con las dosis posteriores de la serie de vacunación.

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

Frecuencias definidas como:

Muy frecuentes: ($\geq 1/10$)

Frecuentes: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes: ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras: ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras: ($< 1/10.000$)

En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Lactantes y niños (hasta 10 años de edad)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: trastornos de la alimentación

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: somnolencia, llanto inusual, 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.

Reacciones adversas de reportes espontáneos posteriores a la 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.

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración: ampollas en o alrededor del sitio de administración.

Trastornos del sistema Inmune: Reacciones alérgicas (incluyendo reacciones anafilácticas).

Trastornos del sistema nervioso: síncope o respuesta vasovagal a la inyección.

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.

SOBREDOSIS

La experiencia de sobredosis es limitada. En caso de sobredosis, se recomienda el control de las funciones vitales y el posible tratamiento de los síntomas.

En caso de que ocurra sobredosis, consulte al hospital más cercano o comuníquese con centros toxicológicos.

En Argentina:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

En Uruguay

En caso de una sobredosis, consulte inmediatamente a CIAT.

Hospital de Clínicas -Av. Italia s/n. Teléfono: 4874000. Emergencia: 1722.

MANTÉNGASE ALEJADO DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS

PRESENTACIÓN

0.5 ml de suspensión en jeringa pre-llenada.

Envases con 1 ó 10 jeringas pre-llenadas, con o sin agujas. Puede que no todos los tamaños de envases estén comercializados.

PRECAUCIONES ESPECIALES PARA EL ALMACENAMIENTO

Almacenar en refrigerador (2°C-8°C).

No congelar.

Proteger de la luz.

Fabricado por: Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. Bellaria -Rosia, Sovicille, Italia.

En Argentina:

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 57.792

Importado y distribuido por: **Novartis Argentina S.A.**

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires-Argentina.

Director Técnico: Lucio Jeronic- Químico Farmacéutico.

En Uruguay:

Representado por Novartis Uruguay S.A.

Av. Luis A. de Herrera 1248, WTC, Tower 3, Office 1174 - Montevideo, Uruguay.

Director Técnico: Estela Tor – Químico Farmacéutico

Vía de administración: IM

Registro N°: 43.991

Venta bajo receta profesional.

Última revisión: Noviembre 2015