



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

DISPOSICIÓN Nº

**8 0 2 3**

BUENOS AIRES, **30 SEP 2015**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-020525-13-6 del Registro de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA, y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva vacuna de nombre comercial BEXSERO y nombre genérico VACUNA MENINGOCOCICA MULTICOMPONENTE DEL GRUPO B que será importada a la República Argentina.

Que lo solicitado se encuadra en la Disposición Nº 705/05 la cual se aplica a las tramitaciones de solicitudes de inscripción de vacunas.

Que dicha norma fija los requisitos científicos y técnicos requeridos para acreditar en forma fehaciente la calidad, eficacia y seguridad de las vacunas

fp.



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

**DISPOSICIÓN Nº 8023**

sometidas al trámite de autorización de comercialización a través de su inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales.

Que como antecedente el mencionado producto cuenta con la aprobación de autoridades sanitarias como la AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS (EMA) bajo el nombre de BEXSERO.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9763/64, 1890/92 y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) en la que informa que a) el producto estudiado encuadra en la definición de especialidad medicinal, contemplada por la norma legal vigente, según consta en su informe; b) el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente; según consta en su informe; c) el establecimiento de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. demuestra aptitud para el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos, la que informa que el producto a registrar consiste en una vacuna meningocócica multicomponente del grupo B, formada por Proteína recombinante de fusión de NHBA de *Neisseria Meningitidis* del

fp.



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

DISPOSICIÓN Nº

8023

grupo B, Proteína recombinante NadA de *Neisseria Meningitidis* del grupo B, Proteína recombinante de fusión fHbp de *Neisseria Meningitidis* del grupo B y Vesículas de membrana externa (OMV) de *Neisseria Meningitidis* del grupo B.

Que BEXSERO está indicada para la inmunización activa de individuos a partir de 2 meses de edad, para prevenir la enfermedad meningocócica del grupo B, según recomendaciones oficiales y bajo la Condición de Venta "BAJO RECETA".

Que el producto se presenta como jeringas prellenadas monodosis, con o sin agujas de 0,5 ml de suspensión.

Que respecto de la información preclínica dicho Instituto ha emitido el informe a fojas 1211 a 1216, considerada aceptable.

Que se realizaron los siguientes ensayos clínicos: Fase I, II y III Investigaron la respuesta inmunológica, seguridad e inmunogenicidad; que el informe de referencia que consta a fojas 1211 a 1216 se considera aceptable.

Que asimismo la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. se compromete a notificar los efectos adversos que pudieran presentarse, según lo establecido en las Normas Nacionales de Vacunación, cumpliendo con el formulario de notificación ESAVI y presenta el Plan de Farmacovigilancia a fojas 975 a 987.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de

fp.



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

DISPOSICIÓN Nº 8023

administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y prospectos se consideran aceptable y reúnen los requisitos que contempla la norma legal y vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92, 1886/14 y 1368/15.

Por ello,

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

**DISPONE:**

**ARTICULO 1º.- Autorízase la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial BEXSERO y**



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

DISPOSICIÓN Nº **8023**

nombre genérico VACUNA MENINGOCOCICA MULTICOMPONENTE DEL GRUPO B, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2. VAC, por NOVARTIS ARGENTINA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado, que como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTICULO 2º.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s obrantes a fojas 520 a 521, 522 a 523 y 1235 a 1237, desglosándose las fojas 520 a 521 para rótulos, y los obrantes a fojas 1169 a 1182, 1183 a 1196 y 1197 a 1210, desglosándose las fojas 1169 a 1182 para prospectos; figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º.-Extiéndase, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el certificado de Inscripción en el REM, que obra como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la importación del

Rp.  
-f.



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

**DISPOSICIÓN Nº 8023**

primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de control correspondiente, y contar con la aprobación del Plan de Gestión de Riesgo (PGR) por el departamento de Farmacovigilancia de esta Administración Nacional.

ARTICULO 6º.- Establécese que la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de esta Administración Nacional.

ARTICULO 7º.- En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en los artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 8º.- Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la Disposición ANMAT Nº 3683/11 y complementarias.

ARTICULO 9º.- La vigencia del certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTICULO 10º.- Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición,

6  
-f-



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

DISPOSICIÓN Nº **8 0 2 3**

conjuntamente con sus Anexos I, II y III, rótulos y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Dése a publicidad a través de su digitalización y acceso a la página web del organismo; cumplido, archívese.

Expediente Nº 1-0047-020525-13-6

DISPOSICIÓN Nº **8 0 2 3**

R.

**Ing. ROGELIO LOPEZ**  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT Nº:

**8023**

Nombre comercial: BEXSERO

Nombre/s genérico/s: VACUNA MENINGOCOCICA MULTICOMPONENTE DEL GRUPO B.

Nombre o razón social y domicilio de los establecimientos elaboradores: - Novartis Vaccines & Diagnostics S.R.L., Bellaria 53018, Rosia, Italia. Elaboración y pruebas de control de calidad de las semillas maestras y de trabajo, fermentación, cosecha y purificación de OMV, filtración estéril de OMV, pruebas de control de calidad, liberación de lote de principio activo. Formulación, llenado, inspección, etiquetado y empaque, liberación de lote Bexsero. - Novartis Vaccines & Diagnostics S.R.L., Vía Fiorentina, 1, 53100, Siena, Italia. Almacenamiento y pruebas de control de calidad de semilla maestra y de trabajo. Fermentación, cosecha y purificación de OMV, pruebas de control de calidad.- Sandoz GmbH, Biochemiestrabe 10, A-6250 Kundl, Austria. Fermentación, cosecha y purificación de NHBA, fHbp, NadA y OMV.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: NOVARTIS ARGENTINA S.A., Ramallo 1851, C1429DUC, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Rp.





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

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: **SUSPENSIÓN INYECTABLE**

Nombre Comercial: **BEXSERO**

Clasificación ATC: **J07AH09**

Indicación/es autorizada/s: **Inmunización activa de individuos a partir de 2 meses de edad frente a enfermedad meningocócica.**

Genérico/s: **Cada dosis 0,5 ml de vacuna meningocócica multicomponente del grupo B contiene: Proteína recombinante de fusión NHBA: 50 µg; Proteína recombinante NadA: 50 µg; Proteína recombinante de fusión fHbp: 50 µg; Vesículas de membrana externa: 25 µg.**

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Concentración/es: **Cada dosis 0,5 ml de vacuna meningocócica multicomponente del grupo B contiene: Proteína recombinante de fusión NHBA: 50 µg; Proteína recombinante NadA: 50 µg; Proteína recombinante de fusión fHbp: 50 µg; Vesículas de membrana externa: 25 µg.**

Excipientes: **Hidróxido de Aluminio 1,5 mg (0,5 mg de aluminio elemental), Cloruro de Sodio 3,125 mg, Sacarosa 10 mg, Histidina 0,776 mg, Agua para inyección Hasta 0,5 ml**

Rp.



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

Origen del producto: Biológico.

Vía/s de administración: inyectable.

Envase/s Primario/s: jeringa de vidrio hidrolítico de tipo I prellenada.

Presentación: envases con 1 ó 10 jeringas prellenadas con 0,5 ml de suspensión monodosis, con o sin agujas.

Período de vida útil: veinticuatro (24) meses.

Forma de conservación: Conservar entre 2-8 °C, protegido de la luz. No congelar.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-020525-13-6

DISPOSICIÓN Nº

**8023**

h.  
f.

Ing. ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S  
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE  
DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **6023**

fo.  
7.

**Ing. ROGELIO LOPEZ**  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

**Bexsero®**

Vacuna meningocócica multicomponente del grupo B  
(Recombinante, adsorbida)

Suspensión inyectable

**Bexsero®**

Vacuna meningocócica multicomponente del grupo B (Recombinante, adsorbida)  
Suspensión inyectable

1 dosis (0,5 ml)

1 Jeringa pre-llenada

Vía de administración: Inyección Intramuscular

Industria Italiana

®Marca registrada de Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l

Una dosis (0,5 ml) contiene:

Proteína recombinante de fusión NHBA de <i>Neisseria meningitidis</i> del grupo B <sup>1,2,3</sup>	50 µg
Proteína recombinante NadA de <i>Neisseria meningitidis</i> del grupo B <sup>1,2,3</sup>	50 µg
Proteína recombinante de fusión fHbp de <i>Neisseria meningitidis</i> del grupo B <sup>1,2,3</sup>	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 <sup>2</sup>	25 µg

<sup>1</sup> producida en células *E. coli* mediante tecnología de ADN recombinante

<sup>2</sup> adsorbida en hidróxido de aluminio (0,5 mg Al<sup>3+</sup>)

<sup>3</sup> NHBA (antígeno de *Neisseria* de unión a heparina), NadA (adhesina A de *Neisseria*), fHbp (proteína de unión al factor H)

Excipientes: Cloruro de sodio, Histidina, Sacarosa y agua para inyectables.

Almacenar refrigerado (2°C-8°C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Fabricado por Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. Bellaria – Rosia 53018- Sovicille (SI), Italia.

**Argentina:**

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

Ramallo 1851 (C1429DUC) Buenos Aires-Argentina.

Director técnico: Lucio Jeroncic. Químico-Farmacéutico.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: XXXX

**Chile:**

R. Venta bajo Receta Médica en establecimientos tipo A.

Importado por Novartis Chile S.A., Rosario Norte 615, Piso 9, Las Condes, Santiago, Chile.

Distribuido por Perilogistics Ltda., Rodrigo de Araya 1151, Macul, Santiago, Chile.

Acondicionado por MLE Laboratorios Ltda.

**Novartis Argentina S.A.**  
Dr. Lucio Jeroncic  
Director Técnico  
MN 14840

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

MU

**BEXSERO®****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 <sup>1,2,3</sup>	50 µg
Proteína recombinante NadA de <i>Neisseria meningitidis</i> del grupo B <sup>1,2,3</sup>	50 µg
Proteína recombinante de fusión fHbp de <i>Neisseria meningitidis</i> del grupo B <sup>1,2,3</sup>	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 <sup>2</sup>	25 µg

<sup>1</sup> producida en células *E. coli* mediante tecnología de ADN recombinante<sup>2</sup> adsorbida en hidróxido de aluminio (0,5 mg Al<sup>3+</sup>)<sup>3</sup> 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<sup>3+</sup>)**FORMA FARMACÉUTICA**

Suspensión inyectable.



Suspensión líquida blanca opalescente.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Vacunas meningocócica, código ATC: J07AH09.

**INDICACIONES**

1

  
**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado  
**Novartis Argentina S.A.**  
Vacunas & Diagnóstico  
Farm. Marina Motta  
Gte. Asuntos Regulatorios  
Apoderada

MV

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 que 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 del grupo B con la eliminación de las cepas en el ensayo bactericida en suero con complemento humano (hSBA) y en última instancia para predecir amplitud de la cobertura de cepas.

Los antígenos de vacuna 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 los anticuerpos bactericidas en suero a cada uno de los antígenos de vacuna NadA, fHbp, NHBA y PorA P1.4 se evaluaron mediante un grupo de cuatro cepas de meningococo del 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

9223

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).

Immunogenicidad 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.

3

mv

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

**Novartis Argentina**  
 Vacunas & Diagnóstico  
 Farm. Marina Motra  
 Gte. Asuntos Regulatorios  
 Apoderada

**Tabla 2. Respuestas de los anticuerpos bactericidas en suero después de una dosis de refuerzo 12 meses después de la serie primaria administrada a los 2, 3 y 4 o 2, 4 y 6 meses de edad, y persistencia del anticuerpo bactericida un año después de la dosis de refuerzo**

Antígeno		2, 3, 4, 12 meses	2, 4, 6, 12 meses
<b>fHbp</b>	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)
<b>NadA</b>	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)
<b>PorA P1.4</b>	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)
<b>NHBA</b>	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  $\geq 1 \cdot 5$ .

\*\*\* 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 de hSBA contra cada uno de los antígenos fueron altos y similares tras la serie de dos dosis en lactantes de 6 a 8 meses de edad y en niños de 13 a 15 y de 24 a 26 meses de edad. Los datos de la persistencia de anticuerpos un año después de las dos dosis a los 13 y a los 15 meses de edad también se resumen en la Tabla 3.

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

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

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

\*\* GMT = Título medio geométrico.

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

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

Los adolescentes recibieron dos dosis de Bexsero con intervalos de uno, dos o seis meses entre dosis; estos datos se resumen en las Tablas 4 y 5. En los estudios con adultos, también se obtuvieron datos tras dos dosis de Bexsero con un intervalo de uno o dos meses entre dosis (ver Tabla 4). Los esquemas de vacunación de dos dosis administradas con un intervalo de uno o dos meses mostraron respuestas inmunes similares tanto en adultos como en adolescentes. También se observaron respuestas similares en adolescentes a los que se administraron dos dosis de Bexsero con un intervalo de seis meses.

**Tabla 4. Respuestas de anticuerpos bactericidas del suero en adolescentes o adultos un mes después de la administración de dos dosis de Bexsero según distintos esquemas de dos dosis**

Antígeno		Adolescentes			Adultos	
		0, 1 meses	0, 2 meses	0, 6 meses	0, 1 meses	0, 2 meses
fHbp	% seropositivo* (95% CI)	N=638 100% (99-100)	N=319 100% (99-100)	N=86 100% (99-100)	N=28 100% (88-100)	N=46 100% (92-100)
	GMT hSBA ** (95% CI)	210 (193-229)	234 (209-263)	218 (157-302)	100 (75-133)	93 (71-121)
NadA	% seropositivo (95% CI)	N=639 100% (99-100)	N=320 99% (98-100)	N=86 99% (94-100)	N=28 100% (88-100)	N=46 100% (92-100)
	GMT hSBA (95% CI)	490 (455-528)	734 (653-825)	880 (675-1147)	566 (338-948)	144 (108-193)
PorA P1.4	% seropositivo (95% CI)	N=639 100% (99-100)	N=319 100% (99-100)	N=86 100% (96-100)	N=28 96% (82-100)	N=46 91% (79-98)
	GMT hSBA (95% CI)	92 (84-102)	123 (107-142)	140 (101-195)	47 (30-75)	32 (21-48)
NHBA	% seropositivo (95% CI)	N=46 100% (92-100)	N=46 100% (92-100)	-	-	-
	GMT hSBA (95% CI)	99 (76-129)	107 (82-140)	-	-	-

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

\*\* GMT = Título medio geométrico

En el estudio con adolescentes, las respuestas bactericidas después de las dos dosis de Bexsero se estratificaron según un hSBA basal inferior a 1:4 o mayor o igual a 1:4. Los porcentajes y tasas de serorrespuesta en sujetos con, al menos, un aumento de 4 veces el título de hSBA desde el inicio un mes después de la segunda dosis de Bexsero se resumen en la Tabla 5. Después de la vacunación con Bexsero, un alto porcentaje de los pacientes eran seropositivos y sus títulos de hSBA aumentaron hasta 4 veces independientemente del estado previo a la vacunación.

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

Antígeno			0, 1 meses	0, 2 meses	0, 6 meses
fHbp	% seropositivo* (95% CI)	Titulación pre-vacunación <1:4	N=369 100% (98-100)	N=179 100% (98-100)	N=55 100% (94-100)
		Titulación pre-vacunación ≥1:4	N=269 100% (99-100)	N=140 100% (97-100)	N=31 100% (89-100)
	% 4-veces de aumento (95% CI)	Titulación pre-vacunación <1:4	N=369 100% (98-100)	N=179 100% (98-100)	N=55 100% (94-100)
		Titulación pre-vacunación ≥1:4	N=268 90% (86-93)	N=140 86% (80-92)	N=31 90% (74-98)
NadA	% seropositivo (95% CI)	Titulación pre-vacunación <1:4	N=427 100% (99-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)
		Titulación pre-vacunación ≥1:4	N=212 100% (98-100)	N=109 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)
	% 4-veces de aumento (95% CI)	Titulación pre-vacunación <1:4	N=426 99% (98-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)
		Titulación pre-vacunación ≥1:4	N=212 96% (93-98)	N=109 95% (90-98)	N=22 95% (77-100)
PorA P1.4	% seropositivo (95% CI)	Titulación pre-vacunación <1:4	N=427 100% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)
		Titulación pre-vacunación ≥1:4	N=212 100% (98-100)	N=111 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)
	% 4-veces de aumento (95% CI)	Titulación pre-vacunación <1:4	N=426 99% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)
		Titulación pre-vacunación ≥1:4	N=211 81% (75-86)	N=111 77% (68-84)	N=22 82% (60-95)
NHBA	% seropositivo (95% CI)	Titulación pre-vacunación <1:4	N=2 100% (16-100)	N=9 100% (66-100)	-
		Titulación pre-vacunación ≥1:4	N=44 100% (92-100)	N=37 100% (91-100)	-
	% 4-veces de aumento (95% CI)	Titulación pre-vacunación <1:4	N=2 100% (16-100)	N=9 89% (52-100)	-
		Titulación pre-vacunación ≥1:4	N=44 30% (17-45)	N=37 19% (8-35)	-

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

### Datos de seguridad preclínica

Los datos de los estudios pre-clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de toxicidad a dosis repetidas y de toxicidad para la reproducción y el desarrollo. La genotoxicidad y el potencial carcinogénico no fueron evaluados, porque estos estudios no son apropiados para una vacuna.

7

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

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

*mv*

**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 <sup>a</sup>	No menor a 1 mes	Sí, una dosis entre los 12 y 23 meses de edad <sup>b</sup>
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 <sup>b</sup>
Niños no vacunados, 12 meses a 23 meses	Dos dosis cada una de 0,5 ml	No menor a 2 meses	Necesidad no establecida <sup>b</sup>
Niños, 2 años a 10 años	Dos dosis cada una de 0,5 ml	No menor a 2 meses	Necesidad no establecida <sup>b</sup>
Adolescentes (de 11 años de edad y adultos*)	Dos dosis cada una de 0,5 ml	No menor a 1 mes	Necesidad no establecida <sup>b</sup>

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> Ver sección "Características/propiedades Farmacológicas".

\* No existen datos en adultos mayores de 50 años de edad.

**Modo de administración**

La vacuna se administra mediante inyección intramuscular profunda, preferiblemente en la región anterolateral del muslo en lactantes o en la región del músculo deltoide del brazo en sujetos mayores.

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

La vacuna no debe inyectarse por vía intravenosa, subcutánea o intradérmica y no debe mezclarse con otras vacunas en la misma jeringa.

*Instrucciones para el manejo de Bexsero antes de su administración*

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

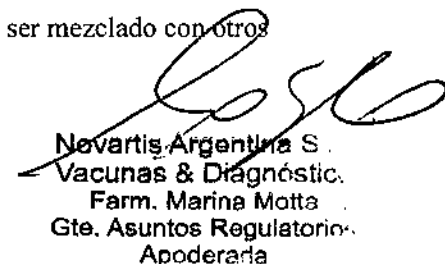
La vacuna debe inspeccionarse visualmente por si hubiera partículas o decoloración antes de la administración. En caso de que se observaran partículas extrañas y/o alteración del aspecto físico, desechar la vacuna.

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

m✓



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



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

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

### **CONTRAINDICACIONES**

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

### **ADVERTENCIAS**

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

No inyectar por vía intravascular.

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

No se espera que Bexsero proporcione protección frente a todas las cepas circulantes de meningococo del grupo B (ver sección "Características/propiedades farmacológicas").

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

### **PRECAUCIONES**

No existen datos sobre el uso de Bexsero en sujetos con respuesta inmune disminuida. En individuos inmunocomprometidos, la vacunación puede no provocar una respuesta de anticuerpos protectores.

No existen datos sobre el uso de Bexsero en sujetos mayores de 50 años ni en pacientes con condiciones médicas crónicas.

El tapón de la jeringa puede contener látex de caucho natural. Aunque el riesgo de desarrollar reacciones alérgicas es muy pequeño, los profesionales de la salud deberán considerar los beneficios y los riesgos antes de administrar esta vacuna a sujetos con un historial conocido de hipersensibilidad al látex.

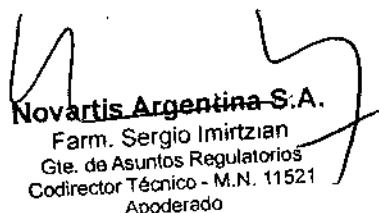
Se utiliza kanamicina en el proceso inicial de fabricación y se remueve en fases posteriores del proceso. Los niveles de kanamicina, si los hay, son inferiores a 0,01 microgramos por dosis.

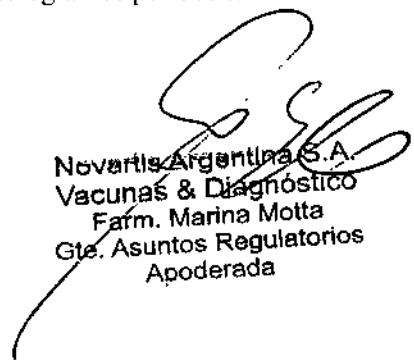
### **Interacciones**

*Uso con otras vacunas*

9

*nv*

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

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

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

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

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

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

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

### **Embarazo y Lactancia**

#### **Embarazo**

No hay suficientes datos clínicos disponibles de embarazos expuestos.

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

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

#### **Lactancia**

No hay información disponible sobre la seguridad de la vacuna en las mujeres y sus hijos durante el periodo 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. De los sujetos que recibieron Bexsero, 5.849 fueron lactantes y niños (menores de 2 años de edad), 250 eran niños (de 2 a 10 años edad) y 1.703 fueron adolescentes y adultos. De los sujetos que recibieron las series primarias del lactante de Bexsero, 3285 recibieron una dosis de refuerzo en el segundo año de vida.

En lactantes y niños (menores de 2 años de edad) la reacción adversa local y sistémica más comúnmente observada en los ensayos clínicos fue sensibilidad y eritema en el sitio de inyección, fiebre e irritabilidad.

En los estudios clínicos en lactantes, la fiebre aparecía más frecuentemente cuando Bexsero se coadministraba con vacunas de rutina (que contienen los siguientes antígenos: conjugado neumocócico heptavalente, difteria, tétanos, pertussis acelular, hepatitis B, poliomeilitis inactivada y *Haemophilus influenzae* tipo b) que cuando se administraba sola. Las mayores tasas de uso de antipiréticos se informaron también en lactantes vacunados con Bexsero y vacunas de rutina.

Cuando Bexsero se administró solo, la frecuencia de aparición de fiebre fue similar a la asociada con las vacunas del lactante de rutina administradas durante los ensayos clínicos. Cuando apareció la fiebre, normalmente siguió un patrón predecible, desapareciendo, en la mayoría de los casos, el día siguiente a la vacunación.

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

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

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

Frecuencias definidas como:

Muy frecuentes: ( $\geq 1/10$ )  
Frecuentes: ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )  
Poco frecuentes: ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )  
Raras: ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )  
Muy raras: ( $< 1/10.000$ )

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

*Lactantes y niños (hasta 10 años de edad)*

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: trastornos de la alimentación

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: somnolencia, llanto inusual  
Poco frecuentes: convulsiones (incluyendo convulsiones febriles)

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: palidez (rara después de la dosis de refuerzo)  
Raras: Síndrome de Kawasaki

Trastornos gastrointestinales

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: rash (niños de edades entre 12 y 23 meses) (poco frecuente después de la dosis de refuerzo)  
Frecuentes: rash (lactantes y niños de 2 a 10 años de edad)  
Poco frecuentes: eczema  
Raras: urticaria

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración

Muy frecuentes: fiebre ( $\geq 38$  °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 ( $\geq 40$  °C)

*Adolescentes (desde 11 años de edad) y adultos*

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: cefalea

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración



Muy frecuentes: dolor en el sitio de inyección (incluyendo dolor severo en el sitio de inyección definido como dolor que impide realizar la actividad diaria normal), inflamación en el sitio de inyección, induración en el sitio de inyección, eritema en el sitio de inyección, malestar.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: mialgia, artralgia

**Información para profesionales médicos**

Bexsero cuenta con un Plan de Gestión de Riesgos (conjunto de actividades en Farmacovigilancia) cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los vacunados, cuando se usa utiliza de acuerdo a las condiciones de uso recomendadas.

**SOBREDOSIS**

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

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

En Argentina:

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

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

En Uruguay

En caso de una sobredosis, consulte inmediatamente a CIAT.

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

**MANTÉNGASE ALEJADO DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS**

**PRESENTACIÓN**

0,5 ml de suspensión en jeringa pre-llenada.

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

**PRECAUCIONES ESPECIALES PARA EL ALMACENAMIENTO**

Almacenar en refrigerador (2°C-8°C).

No congelar.

Proteger de la luz.

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

**En Argentina:**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: xxxxxx

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

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires-Argentina.

Director Técnico: Lucio Jeroncic- Químico Farmacéutico.



8023

**En Chile:**

Importado y distribuido por Novartis Chile S.A.  
Rosario Norte 615, Piso 9, Las Condes  
Santiago, Chile


**En Colombia:**

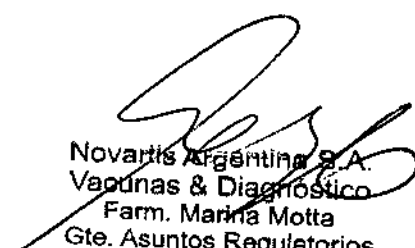
Importado y distribuido por **Novartis de Colombia S.A. Bogotá D.C. Colombia.**  
Registro sanitario N° INVIMA XXXX

**En Uruguay:**

Representado por Novartis Uruguay S.A.  
Av. Luis A. de Herrera 1248, WTC, Tower 3, Office 1174 - Montevideo, Uruguay.  
Director Técnico: Estela Tor – Químico Farmacéutico  
Vía de administración: IM  
Registro N°:  
Venta bajo receta profesional.

Última revisión: October 2013

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

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

MV



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

ANEXO III  
CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-020525-13-6

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **8023**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2. VAC por NOVARTIS ARGENTINA S.A. se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: BEXSERO

Nombre/s genérico/s: VACUNA MENINGOCOCICA MULTICOMPONENTE DEL GRUPO B.

Nombre o razón social y domicilio de los establecimientos elaboradores: - Novartis Vaccines & Diagnostics S.R.L., Bellaria 53018, Rosia, Italia. Elaboración y pruebas de control de calidad de las semillas maestras y de trabajo, fermentación, cosecha y purificación de OMV, filtración estéril de OMV, pruebas de control de calidad, liberación de lote de principio activo. Formulación, llenado, inspección, etiquetado y empaque, liberación de lote Bexsero. - Novartis Vaccines & Diagnostics S.R.L., Vía Fiorentina, 1, 53100, Siena, Italia. Almacenamiento y pruebas de control de calidad de semilla maestra y de trabajo. Fermentación, cosecha y purificación de OMV,

Rp.



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

pruebas de control de calidad.- Sandoz GmbH, Biochemiestrabe 10, A-6250 Kundl, Austria. Fermentación, cosecha y purificación de NHBA, fHbp, NadA y OMV.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: NOVARTIS ARGENTINA S.A., Ramallo 1851, C1429DUC, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SUSPENSIÓN INYECTABLE

Nombre Comercial: BEXSERO

Clasificación ATC: J07AH09

Indicación/es autorizada/s: Inmunización activa de individuos a partir de 2 meses de edad frente a enfermedad meningocócica.

Genérico/s: Cada dosis 0,5 ml de vacuna meningocócica multicomponente del grupo B contiene: Proteína recombinante de fusión NHBA: 50 µg; Proteína recombinante NadA: 50 µg; Proteína recombinante de fusión fHbp: 50 µg; Vesículas de membrana externa: 25 µg.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Concentración/es: Cada dosis 0,5 ml de vacuna meningocócica multicomponente del grupo B contiene: Proteína recombinante de fusión NHBA: 50 µg; Proteína



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

recombinante NadA: 50 µg; Proteína recombinante de fusión fHbp: 50 µg;  
Vesículas de membrana externa: 25 µg.

Excipientes: Hidróxido de Aluminio 1,5 mg (0,5 mg de aluminio elemental), Cloruro de Sodio 3,125 mg, Sacarosa 10 mg, Histidina 0,776 mg, Agua para inyección Hasta 0,5 ml

Origen del producto: Biológico

Vía/s de administración: inyectable

Envase/s Primario/s: jeringa de vidrio hidrolítico de tipo I prellenada.

Presentación: envases con 1 ó 10 jeringas prellenadas con 0,5 ml de suspensión monodosis, con o sin agujas.

Período de vida útil: veinticuatro (24) meses.

Forma de conservación: Conservar entre 2-8 °C, protegido de la luz. No congelar.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA.

Se extiende a NOVARTIS ARGENTINA S.A. el Certificado N° 57792  
en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de 30 SEP 2015  
de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-020525-13-6

DISPOSICIÓN (ANMAT) N° **8023**

Ing. ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.