BEXSERO

NUEVA PAUTA 2+1[1]

Madrid, Junio 2018

Estimado/a Sr./Sra.:

Desde GSK como compañía comprometida con el paciente, nos complace informarle de la aprobación por parte de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) de la **nueva pauta reducida de Bexsero (2+1) en lactantes a partir de los 3 meses de edad.**[1]

Grupo de edad	Inmunización primaria	Intervalo entre dosis primarias	Dosis de recuerdo	Pauta completa
Lactantes[a] **2-5 meses** NUEVA PAUTA 2+1[1]	**3 dosis**	**≥ 1 mes**	**1 dosis** entre los 12 y 15 meses de edad con un intervalo de al menos 6 meses entre la primovacunación y la dosis de recuerdo[b,c]	**3 + 1**
Lactantes **3-5 meses**	**2 dosis**	**≥ 2 meses**	**1 dosis** entre los 12 y 15 meses de edad con un intervalo de al menos 6 meses entre la primovacunación y la dosis de recuerdo[b,c]	**2 + 1**
Lactantes **6-11 meses**	**2 dosis**	**≥ 2 meses**	**1 dosis** en el 2º año de vida** con un intervalo ≥ 2 meses entre la primovacunación y la dosis de recuerdo[c]	**2 + 1**
Niños **12-23 meses**	**2 dosis**	**≥ 2 meses**	**1 dosis** con un intervalo de 12 a 23 meses entre la primovacunación y la dosis de recuerdo[c]	**2 + 1**
Niños **2-10 años**	**2 dosis**	**≥ 1 mes**	**No se ha establecido**[d]	**2**
Adolescentes y adultos* **≥ 11 años**	**2 dosis**	**≥ 1 mes**	**No se ha establecido**[d]	**2**

Adaptado de Ficha Técnica de Bexsero. 06/2018. GSK.

Nota: Todas las dosis son de 0,5 ml.

a. La primera dosis no debe administrarse antes de los 2 meses de edad. La seguridad y eficacia de Bexsero en lactantes de menos de 8 semanas no se ha establecido. No se dispone de datos.

b. En caso de retraso en la administración, la dosis de recuerdo no se debe administrar más tarde de los 24 meses de edad.

c. Ver sección 5.1 de la ficha técnica. La necesidad y el plazo de otras dosis de recuerdo no han sido determinados.

d. Ver sección 5.1 de la ficha técnica.

* No hay datos sobre los adultos mayores de 50 años.

** Aclaración no incluida en Ficha técnica: Desde los 12 meses más 1 día de edad hasta los 24 meses incluidos.

BEXSERO

NUEVA PAUTA 2+1[1]

La **nueva pauta reducida (2+1)** a partir de los 3 meses de edad, consta de 2 dosis primarias más 1 dosis de refuerzo entre los 12 y 15 meses de edad.[1]

La pauta 3+1 continuará vigente para aquellos lactantes que la inicien a los 2 meses de edad, tal y como está definida en la Ficha Técnica de Bexsero desde su aprobación.[1]

Esta **nueva pauta reducida** podría ayudar a mejorar el cumplimiento.[1,2]

La enfermedad meningocócica puede afectar a cualquier edad, pero es más frecuente en menores de 5 años.

Tiene una incidencia muy baja (0,58/100.000 hab.) pero puede ser potencialmente mortal.[3]

Hasta un 10% de los pacientes que padecen la enfermedad podría fallecer y hasta un 20% de los pacientes podría presentar secuelas.[4]

Si requiere información adicional, no dude en ponerse en contacto con su **Especialista de Vacunas de GSK** o con el **Centro de Información GSK** a través del correo electrónico es-ci@gsk.com o llamando a los teléfonos **900 202 700/902 202 700**

Reciba un cordial saludo,

Dra.Silvia Cobaleda Ávila
Director Médico. Vacunas
GlaxoSmithKline, S.A.

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Bexsero suspensión inyectable en jeringa precargada.
Vacuna meningocócica del grupo B (ADNr, de componentes, adsorbida).
2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA. Una dosis (0,5 ml) contiene: Proteína recombinante de fusión NHBA de *Neisseria meningitidis* del grupo B[1,2,3] 50 microgramos.
Proteína recombinante NadA de *Neisseria meningitidis* del grupo B[1, 2, 3] 50 microgramos.
Proteína recombinante de fusión fHbp de *Neisseria meningitidis* del grupo B[1,2,3] 50 microgramos.
Vesículas de la membrana externa (OMV) de *Neisseria meningitidis* grupo B cepa NZ98/254 medidas como la cantidad total de proteína que contiene el PorA P1.4[2] 25 microgramos.
[1] producida en células *E. coli* mediante tecnología de ADN recombinante.
[2] adsorbida en hidróxido de aluminio (0,5 mg Al^{3+}).
[3] NHBA (antígeno de Neisseria de unión a heparina), NadA (adhesina A de Neisseria), fHbp (proteína de unión al factor H). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.
3. FORMA FARMACÉUTICA. Suspensión inyectable. Suspensión líquida blanca opalescente.
4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas. Bexsero está indicado para la inmunización activa de individuos a partir de 2 meses de edad frente a la enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria. meningitidis* grupo B.
El impacto de la enfermedad invasiva en diferentes grupos de edad así como la variabilidad de la epidemiología del antígeno para cepas del grupo B en diferentes áreas geográficas debe tenerse en cuenta al vacunar. Ver sección 5.1 para información sobre protección frente a cepas específicas del grupo B. El uso de esta vacuna debe seguir las recomendaciones oficiales.
4.2 Posología y forma de administración. Posología.

Tabla 1. Resumen de posología.

Edad a la primera dosis	Inmunización primaria	Intervalos entre dosis primarias	Dosis de recuerdo
Lactantes de 2 a 5 meses de edad[a]	Tres dosis de 0,5 ml cada una	No menos de 1 mes	Sí, una dosis entre los 12 y 15 meses de edad con un intervalo de al menos 6 meses entre la primovacunación y la dosis de recuerdo [b, c]
Lactantes de 3 a 5 meses de edad	Dos dosis de 0,5 ml cada una	No menos de 2 meses	
Lactantes de 6 a 11 meses de edad	Dos dosis de 0,5 ml cada una	No menos de 2 meses	Sí, una dosis en el segundo año de vida con un intervalo de al menos 2 meses entre la primovacunación y la dosis de recuerdo [c]
Niños de 12 a 23 meses de edad	Dos dosis de 0,5 ml cada una	No menos de 2 meses	Sí, una dosis con un intervalo de 12 a 23 meses entre la primovacunación y la dosis de recuerdo [c]
Niños de 2 a 10 años de edad	Dos dosis de 0,5 ml cada una	No menos de 1 mes	No se ha establecido [d]
Adolescentes (desde 11 años de edad) y adultos*	Dos dosis de 0,5 ml cada una	No menos de 1 mes	No se ha establecido [d]

[a] La primera dosis no debe administrarse antes de los 2 meses de edad. La seguridad y eficacia de Bexsero en lactantes de menos de 8 semanas no se ha establecido. No se dispone de datos. [b] En caso de retraso en la administración, la dosis de recuerdo no se debe administrar más tarde de los 24 meses de edad. [c] Ver sección 5.1. La necesidad y el plazo de otras dosis de recuerdo no han sido determinados. [d] Ver sección 5.1. * No hay datos sobre los adultos mayores de 50 años.

Forma de administración. La vacuna se administra mediante inyección intramuscular profunda, preferiblemente en la zona anterolateral del muslo en lactantes o en la zona del músculo deltoide del brazo en sujetos mayores. Deben usarse zonas de inyección distintas si se administra más de una vacuna a la vez. La vacuna no debe inyectarse por vía intravenosa, subcutánea o intradérmica y no debe mezclarse con otras vacunas en la misma jeringa. Para consultar las instrucciones de manipulación de la vacuna antes de la administración, ver sección 6.6. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Al igual que con otras vacunas, la administración de Bexsero debe posponerse en caso de que el paciente sufra enfermedad febril aguda grave. No obstante, la presencia de una infección menor, como un resfriado, no es motivo para aplazar la vacunación. No inyectar por vía intravascular. Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre deberá estar inmediatamente disponible una supervisión y un tratamiento médico adecuados en caso de que se produzca una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna. En relación con la vacunación, pueden producirse reacciones de ansiedad, tales como reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones de estrés, como respuesta psicógena a la inyección con aguja (ver sección 4.8). Es importante contar con los procedimientos necesarios para evitar que el paciente se lesione a causa de un desfallecimiento. Esta vacuna no debe administrarse en pacientes con trombocitopenia o trastornos de la coagulación que pudieran contraindicar la inyección intramuscular, a no ser que el posible beneficio supere claramente el riesgo de administración. Al igual que con cualquier vacuna, es posible que la vacunación con Bexsero no proteja a todos los receptores de la vacuna. No se espera que Bexsero proporcione protección frente a todas las cepas circulantes de meningococo del grupo B (ver sección 5.1). Al igual que con muchas vacunas, los profesionales sanitarios deben 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 según las directrices locales en lactantes y niños (menores de dos años). Es posible que las personas con capacidad de respuesta inmune disminuida, ya sea por el uso de terapia inmunosupresora, un trastorno genético u otras causas, tengan una menor respuesta de anticuerpos a la inmunización activa. Se dispone de datos de inmunogenicidad en sujetos con deficiencias del complemento, asplenia o disfunciones esplénicas (ver sección 5.1). No existen datos sobre el uso de Bexsero en sujetos mayores de 50 años y los datos son limitados en pacientes con condiciones médicas crónicas. Deberá considerarse el posible riesgo de apnea y la necesidad de control respiratorio durante 48-72 horas tras la primovacunación en lactantes muy prematuros (nacidos ≤ 28 semanas de gestación) y, en particular, a aquellos con un historial previo de inmadurez respiratoria. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, ésta no debería anularse ni retrasarse. El tapón de la jeringa puede contener látex de caucho natural. Aunque el riesgo de desarrollar reacciones alérgicas es muy pequeño, los profesionales de la salud deberán sopesar los beneficios y los riesgos antes de administrar esta vacuna a pacientes con un historial conocido de hipersensibilidad al látex. Se utiliza kanamicina en el proceso inicial de fabricación y se retira en fases posteriores del proceso. Los niveles de kanamicina, si los hay, son inferiores a 0,01 microgramos por dosis. No se ha establecido la seguridad de uso de Bexsero en las personas con hipersensibilidad a la kanamicina. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Uso con otras vacunas. Bexsero se puede administrar de manera simultánea con cualquiera de los siguientes antígenos de vacuna, ya sea como vacunas monovalentes o combinadas: difteria, tétanos, tos ferina acelular, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomelitis inactivada, hepatitis B, conjugado neumocócico heptavalente, sarampión, paperas, rubéola, varicela y vacuna frente al meningococo del grupo C conjugada con CRM. Los estudios clínicos demostraron que las respuestas inmunes de las vacunas habituales coadministradas no resultaron afectadas por la administración simultánea de Bexsero, según índices de respuesta de anticuerpos no inferiores a los de las vacunas habituales administradas solas. En varios estudios se dieron resultados inconsistentes en las respuestas al poliovirus inactivado tipo 2 y al serotipo neumocócico 6B conjugado y también se observaron títulos de anticuerpos inferiores al antígeno pertactina de tos ferina, sin embargo, todos estos datos no sugieren una interferencia clínica significativa. Debido a un riesgo aumentado de fiebre, dolor a la presión en el lugar de inyección, cambio en los hábitos alimentarios e irritabilidad cuando Bexsero se administra conjuntamente con las vacunas antes mencionadas, debe considerarse la vacunación por separado siempre que sea posible. El uso profiláctico de paracetamol reduce la incidencia y la gravedad de la fiebre sin afectar a la inmunogenicidad de Bexsero o de las vacunas habituales. No se ha estudiado el efecto de otros antipiréticos distintos del paracetamol en la respuesta inmune. No se ha estudiado la administración simultánea de Bexsero con otras vacunas distintas de las mencionadas anteriormente. Cuando se administra de forma simultánea con otras vacunas, Bexsero debe administrarse en zonas de inyección independientes (ver sección 4.2). **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. No hay suficientes datos clínicos disponibles de embarazos expuestos. Se desconoce el posible riesgo en embarazadas. No obstante, la vacunación no debería aplazarse en caso de riesgo evidente de exposición a una infección meningocócica. No hubo evidencias de toxicidad fetal o materna ni de efectos en el embarazo, el comportamiento materno, la fertilidad femenina o el desarrollo postnatal en un estudio en el que se administró Bexsero a conejas en dosis unas 10 veces superiores a las de los humanos basadas en el peso corporal. Lactancia. No hay información disponible sobre la seguridad de la vacuna en las mujeres y sus hijos durante el periodo de lactancia. Deben sopesarse los riesgos y los beneficios antes de tomar la decisión de inmunizar durante la lactancia. No se observaron reacciones adversas en conejas vacunadas ni en sus crías durante 29 días de lactancia. Bexsero fue inmunogénico en los animales madre vacunados antes de la lactancia y se detectaron anticuerpos en las crías, aunque no se determinaron los niveles de anticuerpos presentes en la leche. Fertilidad. No existen datos sobre fertilidad en humanos. No hubo efectos en la fertilidad femenina en los estudios con animales. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Bexsero sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, alguno de los efectos mencionados en la sección 4.8 "Reacciones adversas" puede afectar de forma temporal a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas.** Resumen del perfil de seguridad. Se evaluó la seguridad de Bexsero en 17 estudios, incluyendo 10 ensayos clínicos controlados aleatorizados con 10.565 sujetos (a partir de 2 meses de edad) que recibieron al menos una dosis de Bexsero. De los sujetos que recibieron Bexsero, 6.837 fueron lactantes y niños (menores de 2 años de edad), 1.051 fueron niños (de 2 a 10 años de edad) y 2.677 fueron adolescentes y adultos. De los lactantes que recibieron Bexsero como primovacunación, 3.285 recibieron una dosis de recuerdo en el segundo año de vida. En lactantes y niños (menores de 2 años) la reacción adversa local y sistémica más comúnmente observada en los ensayos clínicos fue dolor agudo a la presión y eritema en el lugar de inyección, fiebre e irritabilidad. En los estudios clínicos en lactantes vacunados a los 2, 4 y 6 meses de edad, se notificó fiebre (≥ 38 °C) en un 69% al 79% de los sujetos cuando Bexsero se coadministraba con vacunas habituales (que contienen los siguientes antígenos: conjugado neumocócico heptavalente, difteria, tétanos, tos ferina acelular, hepatitis B, poliomelitis inactivada y *Haemophilus influenzae* tipo b) frente a un 44% al 59% de los sujetos a los que se les administraron las vacunas habituales solas. Los mayores índices de uso de antipiréticos se observaron también en lactantes vacunados con Bexsero y vacunas habituales. Cuando Bexsero se administró solo, la frecuencia de aparición de fiebre fue similar a la asociada con las vacunas infantiles habituales administradas durante los ensayos clínicos. Cuando apareció la fiebre, normalmente siguió un patrón predecible, desapareciendo, en la mayoría de los casos, el día siguiente a la vacunación. En adolescentes y adultos, las reacciones adversas locales y sistémicas más frecuentemente observadas en los ensayos clínicos fueron dolor en el lugar de inyección, malestar general y cefalea. No se observó un aumento de la incidencia o la gravedad de las reacciones adversas con las dosis posteriores de la serie de vacunación. Tabla de reacciones adversas. Las reacciones adversas (tras inmunización primaria o dosis de recuerdo) que se considera que pueden estar, al menos, posiblemente relacionadas con la vacunación se han clasificado por frecuencia. Frecuencias definidas como: Muy frecuentes: (≥1/10). Frecuentes: (≥1/100 a <1/10). Poco frecuentes: (≥1/1.000 a <1/100). Raras: (≥1/10.000 a <1/1.000). Muy raras: (<1/10.000). Frecuencia no conocida: (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente. Además de las notificaciones realizadas en los ensayos clínicos, se enumeran a continuación las notificaciones voluntarias de reacciones adversas recibidas a escala mundial para Bexsero desde su comercialización. Puesto que estas reacciones se notifican voluntariamente y proceden de una población con un tamaño sin determinar, no siempre es posible calcular su frecuencia de forma fiable y consecuentemente se han listado como frecuencia no conocida. **Lactantes y niños (hasta 10 años de edad).** Trastornos del sistema inmunológico. Frecuencia no conocida: reacciones alérgicas (incluyendo las reacciones anafilácticas). Trastornos del metabolismo y de la nutrición. Muy frecuentes: trastornos de la alimentación. Trastornos del sistema nervioso. Muy frecuentes: tendencia al sueño, llanto inusual, cefalea. Poco frecuentes: convulsiones (incluyendo convulsiones febriles). Frecuencia no conocida: episodio hipotónico-hiporrespuesta. Trastornos vasculares. Poco frecuentes: palidez (rara después de la dosis de recuerdo). Raras: Síndrome de Kawasaki. Trastornos gastrointestinales. Muy frecuentes: diarrea, vómitos (poco frecuentes después de la dosis de recuerdo). Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. Muy frecuentes: erupción (niños de 12 a 23 meses de edad) (poco frecuente después de la dosis de recuerdo). Frecuentes: erupción (lactantes y niños de 2 a 10 años de edad). Poco frecuentes: eczema. Raras: urticaria. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo. Muy frecuentes: artralgia. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración. Muy frecuentes: fiebre (≥38 °C), dolor agudo a la presión en el lugar de la inyección (incluyendo dolor intenso en el lugar de la inyección definido como llanto cuando se mueve la extremidad en la que se administró la inyección), eritema en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, irritabilidad. Poco frecuentes: fiebre (≥40 °C). Frecuencia no conocida: reacciones en el lugar de la inyección (incluyendo hinchazón extensa de la extremidad vacunada, ampollas en el lugar de la inyección o en el área que la rodea y nódulo en el lugar de la inyección que puede permanecer durante más de un mes). **Adolescentes (desde 11 años de edad) y adultos.** Trastornos del sistema inmunológico. Frecuencia no conocida: reacciones alérgicas (incluyendo las reacciones anafilácticas). Trastornos del sistema nervioso. Muy frecuentes: cefalea. Frecuencia no conocida: síncope o respuestas vasovagales a la inyección. Trastornos gastrointestinales. Muy frecuentes: náuseas. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo. Muy frecuentes: mialgia, artralgia. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración. Muy frecuentes: dolor agudo a la presión en el lugar de la inyección (incluyendo dolor intenso en el lugar de la inyección definido como dolor que impide realizar la actividad diaria normal), hinchazón en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, malestar general. Frecuencia no conocida: fiebre, reacciones en el lugar de la inyección (incluyendo hinchazón extensa de la extremidad vacunada, ampollas en el lugar de la inyección o en el área que la rodea y nódulo en el lugar de la inyección que puede permanecer durarante más de un mes). Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, www.notificaRAM.es. **4.9 Sobredosis.** La experiencia de sobredosis es limitada. En caso de sobredosis, se recomienda el control de las funciones vitales y el posible tratamiento de los síntomas. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: vacunas meningocócicas, código ATC: J07AH09. Mecanismo de acción. La inmunización con Bexsero está pensada para estimular la producción de anticuerpos bactericidas que reconocen a los antígenos de vacuna NHBA, NadA, fHbp, y PorA P1.4 (el antígeno inmunodominante presente en el componente de OMV) y que se espera que protejan frente a la enfermedad meningocócica invasiva (IMD). Como estos antígenos se expresan de forma variada en diferentes cepas, los meningococos que los expresan en niveles suficientes son susceptibles de eliminación por los anticuerpos provocados por la vacuna. El sistema de tipificación del antígeno meningocócico (MATS) se desarrolló para relacionar perfiles de antígenos de distintas cepas de bacterias meningocócicas del grupo B con la eliminación de las cepas en el ensayo bactericida en suero con complemento humano (hSBA). Un estudio de aproximadamente 1.000 cepas aisladas diferentes de bacterias meningocócicas invasivas del grupo B durante 2007-2008 en 5 países europeos mostró que, dependiendo del país de origen, entre el 73% y el 87% de las cepas aisladas de bacterias meningocócicas del grupo B tenían un perfil de antígeno de MATS adecuado que podía ser cubierto por la vacuna. En general, el 78% (límites de confianza del 95% de 63-90%) de aproximadamente 1.000 cepas estudiadas resultó potencialmente susceptible a los anticuerpos inducidos por la vacuna. Eficacia clínica. La eficacia clínica de Bexsero no se ha evaluado mediante ensayos clínicos. La eficacia de la vacuna se ha deducido demostrando la inducción de respuestas de anticuerpos bactericidas en suero a cada uno de los antígenos de la vacuna (ver sección de Inmunogenicidad). Inmunogenicidad. Las respuestas de los anticuerpos bactericidas en suero a cada uno de los antígenos de vacuna NadA, fHbp, NHBA y PorA P1.4 se evaluaron mediante un grupo de cuatro cepas meningocócicas de referencia del grupo B. Se midieron los anticuerpos bactericidas frente a estas cepas mediante el ensayo bactericida en suero utilizando suero humano como fuente del complemento (hSBA). No hay datos disponibles de todas las pautas de vacunación que utilizan la cepa de referencia para NHBA. La mayoría de los estudios de inmunogenicidad primaria se realizaron como ensayos clínicos aleatorizados, controlados y multicéntricos. Se evaluó la inmunogenicidad en lactantes, niños, adolescentes y adultos. Inmunogenicidad en lactantes y niños. En estudios con lactantes, los participantes recibieron tres dosis de Bexsero a los 2, 4 y 6 o 2, 3 y 4 meses de edad y una dosis de recuerdo en el segundo año de vida, a partir de los 12 meses de edad. Se obtuvieron sueros antes de la vacunación, un mes después de la tercera vacunación (ver Tabla 2) y un mes después de la vacunación con dosis de recuerdo (ver Tabla 3). En un estudio de extensión, se evaluó la persistencia de la respuesta inmune un año después de la dosis de recuerdo (ver Tabla 3). Los niños no vacunados previamente también recibieron dos dosis en el segundo año de vida, y se midió la persistencia de los anticuerpos un año después de la segunda dosis (ver Tabla 4). También se ha documentado la inmunogenicidad tras dos dosis en otro estudio en lactantes de 6 a 8 meses de edad en el momento de la inclusión (ver Tabla 4). En un ensayo clínico se ha evaluado una pauta de dos dosis seguida de una dosis de recuerdo en lactantes de 3 a 5 meses de edad. Inmunogenicidad en lactantes de 2 a 5 meses de edad. *Primovacunación con tres dosis seguida de una dosis de recuerdo.* Los resultados sobre la inmunogenicidad un mes después de tres dosis de Bexsero administradas a los 2, 3, 4 y 2, 4, 6 meses de edad se resumen en la Tabla 2. Las respuestas de los anticuerpos bactericidas un mes después de la tercera vacunación frente a cepas meningocócicas de referencia fueron altas frente a los antígenos fHbp, NadA y PorA P1.4 en ambas pautas de vacunación con Bexsero. Las respuestas bactericidas frente al antígeno NHBA fueron también altas en lactantes vacunados según la pauta de 2, 4 y 6 meses, pero se observó que este antígeno era menos inmunogénico con la pauta de 2, 3 y 4 meses. No se conocen las consecuencias clínicas de la reducción de inmunogenicidad del antígeno NHBA en esta pauta.

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

Antígeno		Estudio V72P13 2, 4, 6 meses	Estudio V72P12 2, 3, 4 meses	Estudio V72P16 2, 3, 4 meses
fHbp	% seropositivo* (IC 95%)	N=1149 100% (99-100)	N=273 99% (97-100)	N=170 100% (98-100)
	GMT hSBA** (IC 95%)	91 (87-95)	82 (75-91)	101 (90-113)
NadA	% seropositivo (IC 95%)	N=1152 100% (99-100)	N=275 100% (99-100)	N=165 99% (97-100)
	GMT hSBA (IC 95%)	635 (606-665)	325 (292-362)	396 (348-450)
PorA P1.4	% seropositivo (IC 95%)	N=1152 84% (82-86)	N=274 81% (76-86)	N=171 78% (71-84)
	GMT hSBA (IC 95%)	14 (13-15)	11 (9,14-12)	10 (8,59-12)
NHBA	% seropositivo (IC 95%)	N=100 84% (75-91)	N=112 37% (28-46)	N=35 43% (26-61)
	GMT hSBA (IC 95%)	16 (13-21)	3,24 (2,49-4,21)	3,29 (1,85-5,83)

* % seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA ≥ 1:5. ** GMT = media geométrica del título de anticuerpos.
Los datos sobre la persistencia de los anticuerpos bactericidas 8 meses después de la vacunación con Bexsero a los 2, 3 y 4 meses de edad y 6 meses después de la vacunación con Bexsero a los 2, 4 y 6 meses de edad (antes de la dosis de recuerdo) y los datos de la dosis de recuerdo tras una cuarta dosis de Bexsero administrada a los 12 meses de edad se resumen en la Tabla 3. La persistencia de la respuesta inmune un año después de la dosis de recuerdo se presenta también en la Tabla 3.

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

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

* el momento antes de la dosis de recuerdo representa la persistencia de anticuerpos bactericidas 8 meses después de la vacunación con Bexsero a los 2, 3 y 4 meses de edad y 6 meses después de la vacunación con Bexsero a los 2, 4 y 6 meses. ** % seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA ≥ 1:5. *** GMT = media geométrica del título de anticuerpos.
En un estudio adicional en niños de 4 años de edad que recibieron la pauta completa de primovacunación y de recuerdo mientras eran lactantes, se observó un descenso en los títulos de anticuerpos frente a los antígenos PorA P1.4 y fHbp (que alcanzaron el 9%-10% y el 12%-20% de los sujetos con hSBA ≥ 1:5, respectivamente). En el mismo estudio, la respuesta a una dosis adicional fue indicativo de memoria inmunológica, ya que el 81%-95% de los sujetos alcanzaron un hSBA ≥ 1:5 para el antígeno PorA P1.4 y el 97%-100% lo alcanzaron para el antígeno fHbp tras la vacunación adicional. No se ha establecido la importancia clínica de esta observación ni la necesidad de dosis de recuerdo adicionales para mantener la inmunidad protectora a largo plazo. *Primovacunación con dos dosis seguida de una dosis de recuerdo.* En un ensayo clínico adicional de fase 3 se evaluó la inmunogenicidad tras dos dosis de vacunación primaria (a los 3 meses y medio y a los 5 meses de edad) o tras tres dosis de vacunación primaria (a los 2 meses y medio, 3 meses y medio y 5 meses de edad) de Bexsero seguidas de una dosis de recuerdo en lactantes que empezaron la vacunación entre los 2 y 5 meses de edad. Los porcentajes de sujetos seropositivos (es decir, que alcanzan un hSBA de, al menos, 1:4) oscilaron entre el 44% y el 100% un mes después de la segunda dosis, y entre el 55% y el 100% un mes después de la tercera dosis. Un mes tras la dosis de recuerdo administrada 6 meses después de la última dosis, los porcentajes de sujetos seropositivos oscilaron entre el 87% y el 100% para la pauta de dos dosis, y entre el 83% y el 100% para la pauta de tres dosis. Se evaluó la persistencia de anticuerpos en un estudio de extensión en niños de 3 a 4 años de edad. Porcentajes comparables de sujetos fueron seropositivos a los 2-3 años después de haber sido previamente vacunados con dos dosis seguidas de una dosis de recuerdo de Bexsero (oscilando entre el 35% y el 91%) o con tres dosis seguidas de una dosis de recuerdo (oscilando entre el 36% y el 84%). En el mismo estudio, la respuesta a una dosis adicional administrada de 2 a 3 años después de la dosis de recuerdo fue indicativa de memoria inmunologica, tal y como lo demuestra una respuesta robusta de anticuerpos frente a todos los antígenos de Bexsero, que oscila entre el 81% y el 100% y entre el 70% y el 99%, respectivamente. Estas observaciones son consistentes con una adecuada respuesta de primovacunación de 2 dosis o de 3 dosis en la primera infancia seguidas de una dosis de recuerdo de Bexsero. Inmunogenicidad en lactantes de 6 a 11 meses y en niños de 12 a 23 meses de edad. La inmunogenicidad tras dos dosis administradas con un intervalo de dos meses en niños de 6 a 23 meses se ha documentado en dos estudios cuyos resultados se resumen en la Tabla 4. Frente a cada uno de los antígenos de la vacuna, los índices de serorrespuesta y las GMT de hSBA fueron altos y similares tras la serie de dos dosis en lactantes de 6 a 8 meses de edad y en niños de 13 a 15 meses de edad. Los datos sobre la persistencia de anticuerpos un año después de las dos dosis a los 13 y a los 15 meses de edad también se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4. Respuestas de los anticuerpos bactericidas en suero tras la vacunación con Bexsero a los 6 y 8 meses de edad o a los 13 y 15 meses de edad y persistencia de anticuerpos bactericidas un año después de las dos dosis a los 13 y 15 meses de edad

Antígeno		Intervalo de edad	
		6 a 11 meses de edad	12 a 23 meses de edad
		Edad de vacunación	
		6, 8 meses	13, 15 meses
fHbp	1 mes después de la 2ª dosis % seropositivo* (IC 95%) GMT hSBA** (IC 95%)	N=23 100% (85-100) 250 (173-361)	N=163 100% (98-100) 271 (237-310)
	12 meses después de la 2ª dosis % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	-	N=68 74% (61-83) 14 (9,4-20)
NadA	1 mes después de la 2ª dosis % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	N=23 100% (85-100) 534 (395-721)	N=164 100% (98-100) 599 (520-690)
	12 meses después de la 2ª dosis % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	-	N=68 97% (90-100) 70 (47-104)
PorA P1.4	1 mes después de la 2ª dosis % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	N=22 95% (77-100) 27 (21-36)	N=164 100% (98-100) 43 (38-49)
	12 meses después de la 2ª dosis % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	-	N=68 18% (9-29) 1,65 (1,2-2,28)
NHBA	1 mes después de la 2ª dosis % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	-	N=46 63% (48-77) 11 (7,07-16)
	12 meses después de la 2ª dosis % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	-	N=65 38% (27-51) 3,7 (2,15-6,35)

* % seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA ≥ 1:4 (en el intervalo de 6 a 11 meses de edad) y hSBA ≥ 1:5 (en el intervalo de 12 a 23 meses de edad). ** GMT = media geométrica del título de anticuerpos.
Inmunogenicidad en niños de 2 a 10 años de edad. Se ha evaluado en dos ensayos clínicos de fase 3 la inmunogenicidad tras dos dosis de Bexsero administradas con un intervalo de uno o dos meses en niños de 2 a 10 años de edad. En el primer estudio, cuyos resultados se resumen en la Tabla 5, los participantes recibieron dos dosis de Bexsero con un intervalo de dos meses entre las dosis. Las tasas de serorespuesta y las GMTs de hSBA frente a cada uno de los antigenos de la vacuna fueron altas tras el esquema de dos dosis en niños (Tabla 5).

Tabla 5. Respuestas de los anticuerpos bactericidas en suero 1 mes después de la segunda dosis de Bexsero administrada a niños de 2 a 10 años de edad siguiendo un esquema de 0, 2 meses

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

* % seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA ≥ 1:4 (frente a las cepas de referencia para los antígenos fHbp, NadA, PorA P1.4) y hSBA ≥ 1:5 (frente a la cepa de referencia para el antígeno NHBA). ** GMT = media geométrica del título de anticuerpos.
Un porcentaje alto de sujetos fueron seropositivos en el segundo estudio, en el que se administraron dos dosis de Bexsero con un mes de diferencia. Además, se evaluó una respuesta inmune temprana tras la primera dosis. Los porcentajes de sujetos seropositivos (es decir, que alcanzan un hSBA de, al menos, 1:4) para las cepas oscilaron entre el 46% y el 95% un mes después de la primera dosis, y entre el 69% y el 100% un mes después de la segunda dosis (Tabla 6).

Tabla 6. Respuestas de los anticuerpos bactericidas en suero 1 mes después de la segunda dosis de Bexsero administrada a niños de 2 a 10 años de edad siguiendo un esquema de 0, 1 meses.

Antígeno		35 a 47 meses de edad	4 a 7 años de edad	8 a 10 años de edad
fHbp	% seropositivo* (IC 95%)	N=98 100% (96,3-100)	N=54 98% (90,1-99,95)	N=34 100% (89,7-100)
	GMT hSBA ** (IC 95%)	107 (84-135)	76,62 (54-108)	52,32 (34-81)
NadA	% seropositivo (IC 95%)	N=98 100% (96,3-100)	N=54 100% (93,4-100)	N=34 100% (89,7-100)
	GMT hSBA (IC 95%)	631 (503-792)	370,41 (264-519)	350,49 (228-540)
PorA P1.4	% seropositivo (IC 95%)	N=98 100% (96,3-100)	N=54 100% (93,4-100)	N=33 100% (89,4-100)
	GMT hSBA (IC 95%)	34 (27-42)	30,99 (28-49)	30,75 (20-47)
NHBA	% seropositivo (IC 95%)	N=91 75% (64,5-83,3)	N=52 69% (54,9-81,3)	N=34 76% (58,8-89,3)
	hSBA GMT (IC 95%)	12 (7,57-18)	9,33 (5,71-15)	12,35 (6,61-23)

* % seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA ≥ 1:4 (frente a las cepas de referencia para los antígenos fHbp, NadA, PorA P1.4) y hSBA ≥ 1:5 (frente a la cepa de referencia para el antígeno NHBA). ** GMT = media geométrica del título de anticuerpos.
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 7 y 8. 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 9). Las pautas 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 7. Respuestas de anticuerpos bactericidas en suero en adolescentes un mes después de la administración de dos dosis de Bexsero según distintos esquemas de dos dosis y persistencia de anticuerpos bactericidas entre 18 y 23 meses después de la segunda dosis

Antígeno		0, 1 meses	0, 2 meses	0, 6 meses
fHbp	1 mes después de la segunda dosis	N=638	N=319	N=86
	% seropositivo* (IC 95%)	100% (99-100)	100% (99-100)	100% (99-100)
	GMT hSBA** (IC 95%)	210 (193-229)	234 (209-263)	218 (157-302)
	18-23 meses después de la segunda dosis	N=102	N=106	N=49
	% seropositivo (IC 95%)	82% (74-89)	81% (72-88)	84% (70-93)
	GMT hSBA (IC 95%)	29 (20-42)	34 (24-49)	27 (16-45)
NadA	1 mes después de la segunda dosis	N=639	N=320	N=86
	% seropositivo (IC 95%)	100% (99-100)	99% (98-100)	99% (94-100)
	GMT hSBA (IC 95%)	490 (455-528)	734 (653-825)	880 (675-1147)
	18-23 meses después de la segunda dosis	N=102	N=106	N=49
	% seropositivo (IC 95%)	93% (86-97)	95% (89-98)	94% (83-99)
	GMT hSBA (IC 95%)	40 (30-54)	43 (33-58)	65 (43-98)
PorA P1.4	1 mes después de la segunda dosis	N=639	N=319	N=86
	% seropositivo (IC 95%)	100% (99-100)	100% (99-100)	100% (96-100)
	GMT hSBA (IC 95%)	92 (84-102)	123 (107-142)	140 (101-195)
	18-23 meses después de la segunda dosis	N=102	N=106	N=49
	% seropositivo (IC 95%)	75% (65-83)	75% (66-83)	86% (73-94)
	GMT hSBA (IC 95%)	17 (12-24)	19 (14-27)	27 (17-43)
NHBA	1 mes después de la segunda dosis	N=46	N=46	-
	% seropositivo (IC 95%)	100% (92-100)	100% (92-100)	-
	GMT hSBA (IC 95%)	99 (76-129)	107 (82-140)	-

* % seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA ≥ 1:4. ** GMT = media geométrica del título.

En el estudio con adolescentes, las respuestas bactericidas después de las dos dosis de Bexsero se estratificaron según un hSBA inicial inferior a 1:4 o igual o mayor a 1:4. Los porcentajes o índices de serorrespuesta en sujetos con, al menos, un aumento de 4 veces el título de hSBA con respecto al inicio hasta un mes después de la segunda dosis de Bexsero se resumen en la Tabla 8. 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 8. 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 distintos esquemas de dos dosis, estratificados según los títulos previos a la vacunación

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

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

Tabla 9. Respuestas de anticuerpos bactericidas en suero en adultos después de la administración de dos dosis de Bexsero según distintos esquemas de dos dosis

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

* % seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA ≥ 1:4. ** GMT = media geométrica del título de anticuerpos. No se ha evaluado la respuesta bactericida en suero al antígeno NHBA.

Inmunogenicidad en poblaciones especiales. *Niños y adolescentes con deficiencias del complemento, asplenia, o disfución esplénica.* En el ensayo clínico de fase 3, niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad con deficiencias del complemento (40), asplenia o disfunción esplénica (107) y sujetos sanos de la misma edad (85) recibieron dos dosis de Bexsero con dos meses de diferencia. Un mes después de la serie de vacunación de 2 dosis, los porcentajes de sujetos con hSBA ≥ 1:5 en sujetos con deficiencias del complemento y con asplenia o disfunción esplénica fueron 87% y 97% para el antigeno fHbp, 95% y 100% para el antígeno NadA, 68% y 86% para el antígeno PorA P1.4, 73% y 94% para el antígeno NHBA, respectivamente, lo que indica una respuesta inmune en estos sujetos inmunocomprometidos. Los porcentajes de sujetos sanos con hSBA ≥ 1:5 fueron 98% para el antígeno fHbp, 99% para el antígeno NadA, 83% para el antígeno PorA P1.4 y 99% para el antígeno NHBA. La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Bexsero en uno o más grupos de la población pediátrica para la prevención de la enfermedad meningocócica causada por *Neisseria meningitidis* grupo B (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica). **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** No procede. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de toxicidad a dosis repetidas y de toxicidad para la reproducción y el desarrollo. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Cloruro de sodio. Histidina. Sacarosa. Agua para preparaciones inyectables. Para los adsorbentes ver sección 2. **6.2 Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3 Periodo de validez.** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (2°C – 8°C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Suspensión de 0,5 ml en jeringa precargada (vidrio tipo I) con émbolo (goma de bromobutilo tipo I) y tapón protector (goma tipo I o tipo II) con o sin agujas. Envases de 1 o 10 jeringas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Durante el almacenamiento, puede observarse un depósito fino blanquecino en la suspensión que contiene la jeringa precargada. Antes de su uso, la jeringa precargada debe agitarse bien para formar una suspensión homogénea. La vacuna debe inspeccionarse visualmente por si hubiera partículas o decoloración antes de la administración. En caso de que se observaran partículas extrañas y/o alteración del aspecto físico, no administre la vacuna. Si el envase contiene dos agujas de diferente longitud, elija la más adecuada para garantizar que la vacuna pueda administrarse por vía intramuscular. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** GSK Vaccines S.r.l., Via Fiorentina 1, 53100 Siena, Italia **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/12/812/001. EU/1/12/812/002. EU/1/12/812/003. EU/1/12/812/004. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 14 de enero de 2013. Fecha de la última renovación: 18 de septiembre de 2017. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 07/06/2018. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

Recomendaciones de vacunación frente a EMI por serogrupo B en España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad-Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.[1,2]

Personas con riesgo alto de padecer enfermedad meningocócica invasora (EMI)	1. Personas con **deficiencia de properdina** o con deficiencias de los **factores terminales del complemento** (incluyendo las que reciben o van a recibir eculizumab). 2. Personas con **asplenia o disfunción esplénica grave (anemia de células falciformes**) y en aquellos con resección quirúrgica programada. 3. Personas que han sufrido **un episodio de EMI.**[a] 4. **Personal de laboratorio** (técnicos de laboratorio y microbiólogos) que trabaje con muestras que potencialmente puedan contener *N. meningitidis*.[b]	Estas recomendaciones se basan en el mayor riesgo de EMI en estos grupos de población, ya que en estos momentos no hay información sobre la inmunogenicidad ni sobre la eficacia de la vacuna Bexsero en esta población.
Casos y contactos en brotes	1. **En agrupaciones de casos o brotes**[c], que cumplan además las dos características siguientes: • En la misma institución, organización o grupo social. • En un periodo de tiempo ≤4 semanas. 2. **En brotes comunitarios**[d], que cumplan además las dos características siguientes: • En un ámbito comunitario definido. • En un periodo de tiempo ≤3 meses. 3. Situaciones de **hiperendemia**[e]. 4. **Otras situaciones** particulares en las que la autoridad sanitaria establezca la necesidad de vacunación. Ante la aparición de **casos esporádicos** se recomienda la vacunación de los casos, pero no de sus contactos sanos. En estas situaciones se vacunará a los contactos cercanos con los factores de riesgo incluidos en el apartado anterior.	Las recomendaciones de actuación las establecerá la autoridad sanitaria competente. La quimioprofilaxis antibiótica es la intervención más eficaz para interrumpir la transmisión y se estima que reduce el riesgo de EMI en contactos en un 89%. Las recomendaciones de vacunación no sustituyen a las de quimioprofilaxis. Se recomienda remitir al Centro Nacional de Microbiología todas las cepas aisladas y muestras clínicas con sospecha, pero sin confirmación microbiológica, para su tipado/caracterización.

a. Deben vacunarse frente a enfermedad meningocócica por serogrupos B y C, independientemente del estado previo de vacunación.
b. En cualquier caso, se recomienda la valoración de la vacunación de estos profesionales por los Servicios de Prevención de Riesgos Laborales.
c. Definidos por la aparición de dos o más casos confirmados de enfermedad meningocócica por serogrupo B.
d. Definidos como aparición de tres o más casos confirmados de enfermedad meningocócica por serogrupo B.
e. Definida por la aparición gradual y potencialmente duradera de un clon cubierto por la vacuna en un área geográfica.

Referencias:

1. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación 2016. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Vacuna frente a la Enfermedad Meningocócica Invasora por Serogrupo B. Información para Profesionales Sanitarios, 2016. Accedido en junio de 2018. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/VacunacionMeningococo_ProfSanitarios.pdf

2. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación 2016. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Preguntas y Respuestas sobre la Vacunación frente a la Enfermedad Meningocócica por Serogrupo B. Accedido en junio de 2018. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/VacunacionMeningococo_PoblacionGeneral.pdf

Referencias:
1. Ficha Técnica de Bexsero. 06/2018. GSK.
2. Martinón F, Safadi MAP, Carmona A, et al. Reduced schedules of 4CMenB vaccine in infants and catch-up series in children: Immunogenicity and safety results from a randomised openlabel phase 3b trial. Vaccine. 2017;35: 3548–3557.
3. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Enfermedad Meningocócica en España. Análisis de la temporada 2016-2017. Accedido en junio de 2018. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-enfermedades-prevenibles-vacunacion/pdf_2018/RENAVE-mng_2016-2017.pdf
4. World Health Organization. Media centre. Fact sheets. Meningococcal meningitis. Acceso en junio de 2018. Disponible en: http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/meningococcal-meningitis

ESP/BEX/0096/18b 06/2018

Centro de Información GSK
900 202 700 / 902 202 700
es-ci@gsk.com

Pueden notificarse las sospechas de reacciones adversas a la Unidad de Farmacovigilancia de GSK, telf.: 902 202 700/ 900 202 700, fax: 91 8075940, email:unidad.farmacovigilancia@gsk.com