

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una dosis (0,5 ml) contiene:

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

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

² adsorbida en hidróxido de aluminio (0,5 mg Al³⁺)

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

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable.
Suspensión líquida blanca opalescente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Bexsero está indicado para la inmunización activa de individuos a partir de 2 meses de edad frente a la enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* grupo B.

El impacto de la enfermedad invasiva en diferentes grupos de edad así como la variabilidad de la epidemiología del antígeno para cepas del grupo B en diferentes áreas geográficas debe tenerse en cuenta al vacunar. Ver sección 5.1 para información sobre protección frente a cepas específicas del grupo B.

El uso de esta vacuna debe seguir las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Tabla 1. Resumen de posología

| Grupo de edad | Inmunización primaria | Intervalos entre dosis primarias | Dosis de recuerdo |
|--|---|----------------------------------|---|
| Lactantes de 2 a 5 meses de edad | Tres dosis de 0,5 ml cada una, la primera dosis administrada a los 2 meses de edad ^a | No menos de 1 mes | Sí, una dosis entre los 12 y 15 meses ^{b, c} |
| Lactantes no vacunados de 6 a 11 meses de edad | Dos dosis de 0,5 ml cada una | No menos de 2 meses | Sí, una dosis en el segundo año de vida con un intervalo de al menos 2 meses entre la primovacuna y la dosis de recuerdo ^c |
| Niños no vacunados de 12 a 23 meses de edad | Dos dosis de 0,5 ml cada una | No menos de 2 meses | Sí, una dosis con un intervalo de 12 a 23 meses entre la primovacuna y la dosis de recuerdo ^c |
| Niños de 2 a 10 años de edad | Dos dosis de 0,5 ml cada una | No menos de 2 meses | No se ha establecido ^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 debe administrarse a los 2 meses de edad. La seguridad y eficacia de Bexsero en lactantes de menos de 8 semanas no se ha establecido. No se dispone de datos.

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

^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, 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 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 primovacuna en lactantes muy prematuros (nacidos \leq 28 semanas de gestación) y, en particular, a aquellos con un historial previo de inmadurez respiratoria. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de 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 14 estudios, incluyendo 10 ensayos clínicos controlados aleatorizados con 8776 sujetos (a partir de 2 meses de edad) que recibieron al menos una dosis de Bexsero. De los sujetos que recibieron Bexsero, 5849 fueron lactantes y niños (menores de 2 años de edad), 250 fueron niños (de 2 a 10 años de edad) y 2677 fueron adolescentes y adultos. De los lactantes que recibieron

Bexsero como primovacunación, 3285 recibieron una dosis de recuerdo en el segundo año de vida. También se han evaluado los datos de otros 207 niños expuestos a Bexsero en un estudio posterior.

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 ($\geq 38^\circ\text{C}$) 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, poliomyelitis 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: | ($\geq 1/10$) |
| 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: | ($< 1/10.000$) |
| 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 inyección (incluyendo dolor intenso en el lugar de la inyección definido como llanto cuando se mueve la extremidad en la que se administró la inyección), eritema en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, induración de la zona de inyección, irritabilidad

Poco frecuentes: fiebre (≥ 40 °C)

Frecuencia no conocida: ampollas en la zona de inyección o en el área que la rodea

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 la zona de inyección (incluyendo dolor intenso en la zona de inyección definido como dolor que impide realizar la actividad diaria normal), hinchazón en el lugar de la inyección, induración de la zona de inyección, eritema en el lugar de la inyección, malestar general

Frecuencia no conocida: fiebre, ampollas en la zona de inyección o en el área que la rodea

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 nacional de notificación** incluido en el **Apéndice V**.

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).

Inmunogenicidad en lactantes de 2 a 6 meses de edad

Los resultados sobre la inmunogenicidad un mes después de tres dosis de Bexsero administradas a los 2, 3, 4 y 2, 4, 6 meses de edad se resumen en la Tabla 2. Las respuestas de los anticuerpos bactericidas un mes después de la tercera vacunación frente a cepas meningocócicas de referencia

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

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

** GMT = media geométrica del título.

Los datos sobre la persistencia de los anticuerpos bactericidas 8 meses después de la vacunación con Bexsero a los 2, 3 y 4 meses de edad y 6 meses después de la vacunación con Bexsero a los 2, 4 y 6 meses de edad (antes de la dosis de recuerdo) y los datos de la dosis de recuerdo tras una cuarta dosis de Bexsero administrada a los 12 meses de edad se resumen en la Tabla 3. La persistencia de la respuesta inmune un año después de la dosis de recuerdo se presenta también en la Tabla 3.

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

| Antígeno | | 2, 3, 4, 12 meses | 2, 4, 6, 12 meses |
|------------------|--|---|--|
| fHbp | antes de la dosis de recuerdo* % seropositivo** (95% IC) GMT hSBA*** (95% IC) | 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 (95% IC) GMT hSBA (95% IC) | 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 (95% IC) GMT hSBA (95% IC) | - | N=299 62% (56-67) 6,5 (5,63-7,5) |
| NadA | antes de la dosis de recuerdo % seropositivo (95% IC) GMT hSBA (95% IC) | 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 (95% IC) GMT hSBA (95% IC) | 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 (95% IC) GMT hSBA (95% IC) | - | N=298 97% (95-99) 81 (71-94) |
| PorA P1.4 | antes de la dosis de recuerdo % seropositivo (95% IC) GMT hSBA (95% IC) | 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 (95% IC) GMT hSBA (95% IC) | 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 (95% IC) GMT hSBA (95% IC) | - | N=300 17% (13-22) 1,91 (1,7-2,15) |
| NHBA | antes de la dosis de recuerdo % seropositivo (95% IC) GMT hSBA (95% IC) | 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 (95% IC) GMT hSBA (95% IC) | 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 (95% IC) GMT hSBA (95% IC) | - | N=291 36% (31-42%) 3,35 (2,88-3,9) |

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

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

*** GMT = media geométrica del título.

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 \geq 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 \geq 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.

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

La inmunogenicidad tras dos dosis administradas con un intervalo de dos meses en niños de 6 a 26 meses se ha documentado en tres estudios cuyos resultados se resumen en la Tabla 4. Frente a cada uno de los antígenos de la vacuna, los índices de serorrespuesta y las GMT de hSBA fueron altos y similares tras la serie de dos dosis en lactantes de 6 a 8 meses de edad y en niños de 13 a 15 y de 24 a 26 meses de edad. Los datos sobre la persistencia de anticuerpos un año después de las dos dosis a los 13 y a los 15 meses de edad también se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4. Respuestas de los anticuerpos bactericidas en suero tras la vacunación con Bexsero a los 6 y 8 meses de edad, a los 13 y 15 meses de edad o a los 24 y 26 meses de edad y persistencia de anticuerpos bactericidas un año después de las dos dosis a los 13 y 15 meses de edad.

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

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

** GMT = media geométrica del título.

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

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

Los adolescentes recibieron dos dosis de Bexsero con intervalos de uno, dos o seis meses entre dosis; estos datos se resumen en las Tablas 5 y 6.

En los estudios con adultos, se obtuvieron datos tras dos dosis de Bexsero con un intervalo de uno o dos meses entre dosis (ver Tabla 7).

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 5. Respuestas de anticuerpos bactericidas en suero en adolescentes un mes después de la administración de dos dosis de Bexsero según distintas pautas 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* (95% IC) | 100% (99-100) | 100% (99-100) | 100% (99-100) |
| | GMT hSBA** (95% IC) | 210 (193-229) | 234 (209-263) | 218 (157-302) |
| | 18-23 meses después de la segunda dosis | N=102 | N=106 | N=49 |
| | % seropositivo (95% IC) | 82% (74-89) | 81% (72-88) | 84% (70-93) |
| | GMT hSBA (95% IC) | 29 (20-42) | 34 (24-49) | 27 (16-45) |
| NadA | 1 mes después de la segunda dosis | N=639 | N=320 | N=86 |
| | % seropositivo (95% IC) | 100% (99-100) | 99% (98-100) | 99% (94-100) |
| | GMT hSBA (95% IC) | 490 (455-528) | 734 (653-825) | 880 (675-1147) |
| | 18-23 meses después de la segunda dosis | N=102 | N=106 | N=49 |
| | % seropositivo (95% IC) | 93% (86-97) | 95% (89-98) | 94% (83-99) |
| | GMT hSBA (95% IC) | 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 (95% IC) | 100% (99-100) | 100% (99-100) | 100% (96-100) |
| | GMT hSBA (95% IC) | 92 (84-102) | 123 (107-142) | 140 (101-195) |
| | 18-23 meses después de la segunda dosis | N=102 | N=106 | N=49 |
| | % seropositivo (95% IC) | 75% (65-83) | 75% (66-83) | 86% (73-94) |
| | GMT hSBA (95% IC) | 17 (12-24) | 19 (14-27) | 27 (17-43) |
| NHBA | 1 mes después de la segunda dosis | N=46 | N=46 | - |
| | % seropositivo (95% IC) | 100% (92-100) | 100% (92-100) | - |
| | GMT hSBA (95% IC) | 99 (76-129) | 107 (82-140) | - |

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

** GMT = media geométrica del título.

En el estudio con adolescentes, las respuestas bactericidas después de las dos dosis de Bexsero se estratificaron según un hSBA inicial inferior a 1:4 o igual o mayor a 1:4. Los porcentajes o índices de serorrespuesta en sujetos con, al menos, un aumento de 4 veces el título de hSBA con respecto al inicio hasta un mes después de la segunda dosis de Bexsero se resumen en la Tabla 6. Después de la vacunación con Bexsero, un alto porcentaje de los pacientes eran seropositivos y sus títulos de hSBA aumentaron hasta 4 veces independientemente del estado previo a la vacunación.

Tabla 6. Porcentaje de adolescentes con serorrespuesta y aumento de los títulos bactericidas de, al menos, 4 veces un mes después de las dos dosis de Bexsero administradas según dos pautas distintas 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 (95% IC) | título previo a la vacunación < 1:4 | N=369 100% (98-100) | N=179 100% (98-100) | N=55 100% (94-100) |
| | | título previo a la vacunación ≥ 1:4 | N=269 100% (99-100) | N=140 100% (97-100) | N=31 100% (89-100) |
| | % de incremento de 4 veces después de la segunda dosis (95% IC) | título previo a la vacunación < 1:4 | N=369 100% (98-100) | N=179 100% (98-100) | N=55 100% (94-100) |
| | | título previo a la vacunación ≥ 1:4 | N=268 90% (86-93) | N=140 86% (80-92) | N=31 90% (74-98) |
| NadA | % seropositivo después de la segunda dosis (95% IC) | título previo a la vacunación < 1:4 | N=427 100% (99-100) | N=211 99% (97-100) | N=64 98% (92-100) |
| | | título previo a la vacunación ≥ 1:4 | N=212 100% (98-100) | N=109 100% (97-100) | N=22 100% (85-100) |
| | % de incremento de 4 veces después de la segunda dosis (95% IC) | título previo a la vacunación < 1:4 | N=426 99% (98-100) | N=211 99% (97-100) | N=64 98% (92-100) |
| | | título previo a la vacunación ≥ 1:4 | N=212 96% (93-98) | N=109 95% (90-98) | N=22 95% (77-100) |
| PorA P1.4 | % seropositivo después de la segunda dosis (95% IC) | título previo a la vacunación < 1:4 | N=427 100% (98-100) | N=208 100% (98-100) | N=64 100% (94-100) |
| | | título previo a la vacunación ≥ 1:4 | N=212 100% (98-100) | N=111 100% (97-100) | N=22 100% (85-100) |
| | % de incremento de 4 veces después de la segunda dosis (95% IC) | título previo a la vacunación < 1:4 | N=426 99% (98-100) | N=208 100% (98-100) | N=64 100% (94-100) |
| | | título previo a la vacunación ≥ 1:4 | N=211 81% (75-86) | N=111 77% (68-84) | N=22 82% (60-95) |
| NHBA | % seropositivo después de la segunda dosis (95% IC) | título previo a la vacunación < 1:4 | N=2 100% (16-100) | N=9 100% (66-100) | - |
| | | título previo a la vacunación ≥ 1:4 | N=44 100% (92-100) | N=37 100% (91-100) | - |
| | % de incremento de 4 veces después de la segunda dosis (95% IC) | título previo a la vacunación < 1:4 | N=2 100% (16-100) | N=9 89% (52-100) | - |
| | | título previo a la vacunación ≥ 1:4 | N=44 30% (17-45) | N=37 19% (8-35) | - |

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

Tabla 7. Respuestas de anticuerpos bactericidas en suero en adultos después de la administración de dos dosis de Bexsero según distintas pautas de dos dosis

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

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

** GMT = media geométrica del título.

No se ha evaluado la respuesta bactericida en suero al antígeno NHBA.

Immunogenicidad en poblaciones especiales

Niños y adolescentes con deficiencias del complemento, asplenia, o disfunción 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 \geq 1:5 en sujetos con deficiencias del complemento y con asplenia o disfunción esplénica fueron 87% y 97% para el antígeno fHbp, 95% y 100% para el antígeno NadA, 68% y 86% para el antígeno PorA P1.4, 73% y 94% para el antígeno NHBA, respectivamente, lo que indica una respuesta inmune en estos sujetos inmunocomprometidos. Los porcentajes de sujetos sanos con hSBA \geq 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.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

DD/MM/AAAA

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S)
Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección de los fabricantes de los principios activos biológicos (NHBA, NadA, fHbp):

Sandoz GmbH,
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Austria

Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico (OMV):

GSK Vaccines S.r.l.
Bellaria-Rosia
IT-53018 Sovicille
Siena
Italia

GSK Vaccines S.r.l.
Via Fiorentina, 1
IT-53100 Siena
Italia

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

GSK Vaccines S.r.l.
Bellaria-Rosia
IT-53018 Sovicille
Siena
Italia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

- **Liberación oficial de los lotes**

De conformidad con el Artículo 114 de la Directiva 2001/83/EC, la liberación oficial de los lotes será realizada por un laboratorio estatal o uno designado a tal efecto.

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicadas en el portal web europeo sobre medicamentos.

**D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN
SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en el PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una dosis de 0,5 ml contiene:

Proteínas recombinantes de NHBA/NadA/fHbp de *Neisseria meningitidis* del grupo B 50/50/50 microgramos
Vesículas de la membrana externa (OMV) de *Neisseria meningitidis* cepa NZ98/254 medida como la cantidad total de proteína que contiene el PorA P1.4 grupo B 25 microgramos

Adsorbida en hidróxido de aluminio (0,5 mg Al³⁺).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: cloruro de sodio, histidina, sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión inyectable (0,5 ml)

1 jeringa precargada con 0,5 ml de suspensión con aguja

1 jeringa precargada con 0,5 ml de suspensión sin aguja

10 jeringas precargadas con 0,5 ml de suspensión cada una con agujas

10 jeringas precargadas con 0,5 ml de suspensión cada una sin aguja

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular solo.

Agitar bien antes de usar.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

GSK Vaccines S.r.l.,
Via Fiorentina 1,
53100 Siena,
Italia

12. 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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Bexsero suspensión inyectable
Vacuna meningocócica del grupo B
Vía IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 dosis (0,5 ml)

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Bexsero suspensión inyectable en jeringa precargada

Vacuna meningocócica del grupo B (ADNr, de componentes, adsorbida)

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que usted o su hijo reciban este medicamento, porque contiene información importante para usted o su hijo.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Esta vacuna se le ha recetado solamente a usted o a su hijo.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Bexsero y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que usted o su hijo reciban Bexsero
3. Cómo usar Bexsero
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Bexsero
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es BEXSERO y para qué se utiliza

Bexsero es una vacuna meningocócica del grupo B.

Bexsero contiene cuatro componentes diferentes de la superficie de la bacteria *Neisseria meningitidis* grupo B.

Bexsero se administra a individuos a partir de 2 meses de edad para ayudarles a protegerse frente a enfermedades causadas por las bacterias *Neisseria meningitidis* grupo B. Estas bacterias pueden causar infecciones graves que, a veces, pueden llegar a ser mortales, como la meningitis (inflamación de la membrana que cubre el cerebro y la médula espinal) y la sepsis (infección generalizada de la sangre).

La vacuna funciona mediante la estimulación específica del sistema natural de defensa del cuerpo de la persona vacunada. Esto produce una protección frente a la enfermedad.

2. Qué necesita saber antes de que usted o su hijo reciban BEXSERO

NO use Bexsero:

- Si usted o su hijo son alérgicos a los principios activos o a cualquiera de los demás componentes de esta vacuna (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de que usted o su hijo reciban Bexsero, si usted o su hijo tienen:

- Una infección grave con fiebre alta. En ese caso, la vacunación se pospondrá. La presencia de una infección menor, como un resfriado, no es motivo para aplazar la vacunación, pero consulte primero a su médico o enfermero.
- Hemofilia u otros problemas que pudieran afectar a la coagulación de la sangre, como un tratamiento con anticoagulantes. Consulte primero a su médico o enfermero.
- Si su hijo nació prematuramente (a las 28 semanas de gestación o antes), sobre todo si tuvo dificultades respiratorias, informe a su médico. Dejar de respirar o respirar de forma irregular durante un breve periodo de tiempo puede ser más común en los tres primeros días tras la vacunación de estos bebés y puede requerir monitorización especial.
- Alergia al antibiótico kanamicina. Si existe, el nivel de kanamicina en la vacuna es bajo. Si es posible que usted o su hijo tengan alergia a la kanamicina, consulte primero a su médico o enfermero.

Puede producirse desfallecimiento, sensación de pérdida de conocimiento u otras reacciones asociadas al estrés como respuesta a cualquier inyección con aguja. Informe a su médico o enfermero si ha tenido una reacción de este tipo en el pasado.

Si sabe que usted o su hijo es alérgico al látex, comuníquese a su médico o enfermero. El tapón de la jeringa puede contener látex de caucho natural. El riesgo de desarrollar una reacción alérgica es muy pequeño, pero su médico o enfermero deben conocer la existencia de esta alergia para decidir si se debe administrar Bexsero a usted o a su hijo.

No existen datos sobre el uso de Bexsero en adultos mayores de 50 años. Los datos sobre el uso de Bexsero en pacientes con condiciones médicas crónicas o con el sistema inmunitario débil son limitados. Si usted o su hijo tiene el sistema inmunitario débil (por ejemplo, debido a fármacos inmunosupresores, infección por VIH o defectos congénitos del sistema natural de defensa del cuerpo), es posible que la eficacia de Bexsero se vea reducida.

Como cualquier vacuna, Bexsero puede no proteger completamente a todas las personas vacunadas.

Uso de Bexsero con otros medicamentos

Informe a su médico o enfermero si usted o su hijo están tomando, han tomado recientemente o podrían tener que tomar cualquier otro medicamento o han recibido recientemente alguna otra vacuna.

Bexsero se puede administrar a la vez que cualquiera de los siguientes componentes de vacuna: difteria, tétanos, tos ferina (pertussis), *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielitis, hepatitis B, neumococo, sarampión, paperas, rubéola, varicela y meningococo C. Para más información, consulte a su médico o enfermero.

Cuando se administra de forma simultánea con otras vacunas, Bexsero debe administrarse en zonas de inyección independientes.

El médico o enfermero puede pedirle que administre a su hijo fármacos que reduzcan la fiebre en el momento de administrar Bexsero y después. Esto ayudará a reducir los efectos adversos de Bexsero.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de que se le administre Bexsero. Puede que su médico siga recomendando la administración de Bexsero si tiene riesgo de exposición a una infección meningocócica.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Bexsero sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, alguno de los efectos mencionados en la sección 4 “Posibles efectos adversos” puede afectar de forma temporal a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Bexsero contiene cloruro sódico

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar BEXSERO

Bexsero (0,5 ml) le será administrado a usted o a su hijo por un médico o enfermero. Se inyectará en un músculo, normalmente en el muslo en lactantes o en la parte superior del brazo en niños, adolescentes y adultos.

Es importante que siga las instrucciones del médico o enfermero para completar la serie de inyecciones.

Lactantes de 2 a 5 meses de edad

Su hijo debe recibir una serie inicial de tres inyecciones de la vacuna seguida de una cuarta inyección (dosis de recuerdo).

- La primera inyección debe administrarse a los 2 meses de edad.
- El intervalo entre cada inyección debe ser de, al menos, 1 mes.
- Se administrará una cuarta inyección (dosis de recuerdo) entre los 12 y los 15 meses de edad. En caso de retraso en la administración, la dosis de recuerdo no se debe administrar más tarde de los 24 meses.

Lactantes de 6 a 11 meses de edad

Los lactantes no vacunados de entre 6 y 11 meses de edad deben recibir dos inyecciones seguidas de una tercera (dosis de recuerdo).

- El intervalo entre cada inyección debe ser de, al menos, 2 meses.
- Se administrará una tercera inyección (dosis de recuerdo) en el segundo año de vida, tras un intervalo de, al menos, 2 meses desde la segunda inyección.

Niños de 12 meses a 23 meses de edad

Los niños de 12 a 23 meses de edad deben recibir dos inyecciones, seguidas de una tercera (dosis de recuerdo).

- El intervalo entre cada inyección debe ser de, al menos, 2 meses.
- Se administrará una tercera inyección (dosis de recuerdo) tras un intervalo de 12 a 23 meses desde la segunda inyección.

Niños de 2 a 10 años de edad

Los niños de 2 a 10 años de edad deben recibir dos inyecciones.

- El intervalo entre cada inyección debe ser de, al menos, 2 meses.

Adolescentes (desde 11 años de edad) y adultos

Los adolescentes (desde 11 años de edad) y los adultos deben recibir dos inyecciones.

- El intervalo entre cada inyección debe ser, al menos, 1 mes.

Adultos mayores de 50 años

No hay datos sobre los adultos mayores de 50 años. Pregunte a su médico si sería beneficiosa para usted la administración de Bexsero.

Si tiene cualquier otra duda sobre Bexsero, pregunte a su médico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todas las vacunas, esta vacuna puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Cuando Bexsero se administra a usted o su hijo, los efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) que usted o su hijo pueden tener son (observados en todos los grupos de edad):

- dolor/dolor agudo a la presión en la zona de inyección, enrojecimiento de la piel en la zona de inyección, hinchazón de la piel en la zona de inyección, endurecimiento de la piel en la zona de inyección.

Tras recibir esta vacuna, pueden producirse también los siguientes efectos adversos.

Lactantes y niños (hasta 10 años de edad)

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- fiebre (≥ 38 °C)
- pérdida del apetito
- dolor agudo a la presión o molestias en el lugar de inyección (incluyendo dolor intenso en el lugar de inyección que provoca llanto al mover la extremidad en la que se ha administrado la inyección)
- articulaciones dolorosas
- erupción cutánea (niños de 12 a 23 meses de edad) (poco frecuente después de la dosis de recuerdo)
- somnolencia
- irritabilidad
- llanto inusual
- vómitos
- diarrea
- dolor de cabeza

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- erupción cutánea (lactantes y niños de 2 a 10 años de edad)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- fiebre alta (≥ 40 °C)
- convulsiones (incluyendo convulsiones febriles)
- vómitos (después de la dosis de recuerdo)
- piel seca
- palidez (rara después de la dosis de recuerdo)

Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Enfermedad de Kawasaki, que puede incluir síntomas como fiebre que dura más de cinco días, asociada a erupción cutánea en el tronco y, a veces, seguida de descamación de la piel de manos y dedos, hinchazón glandular en el cuello y enrojecimiento de ojos, labios, garganta y lengua
- Erupción con picor, erupción cutánea

Adolescentes (desde 11 años de edad) y adultos

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- dolor en la zona de inyección que impide realizar la actividad diaria normal
- dolor en músculos y articulaciones
- náuseas

- indisposición general
- dolor de cabeza

Los efectos adversos notificados durante el uso comercial son:

Reacciones alérgicas, que pueden incluir hinchazón intensa de los labios, la boca, la garganta (que puede provocar dificultad para tragar), dificultad para respirar con sibilancia (silbidos al respirar) o tos, erupción, pérdida de conciencia y presión arterial muy baja.

Colapso (aparición de flacidez muscular repentina), nivel de respuesta menor de lo normal o pérdida de conciencia y palidez o coloración azulada de la piel en los niños pequeños.

Sensación de pérdida de conocimiento o desfallecimiento.

Fiebre (adolescentes desde los 11 años de edad y adultos).

Ampollas en la zona de inyección o en el área que la rodea.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de BEXSERO

Mantener esta vacuna fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice esta vacuna después de la fecha de caducidad que aparece en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (2°C – 8°C). No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su médico o enfermero cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Bexsero

Una dosis (0,5 ml) contiene:

Principios activos

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

¹ Producida en células de *E. coli* con la tecnología de ADN recombinante.

² adsorbida en hidróxido de aluminio (0,5 mg Al³⁺).

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

Los demás componentes:

Cloruro de sodio, histidina, sacarosa y agua para preparaciones inyectables (ver sección 2 para más información sobre el sodio y el látex).

Aspecto del producto y contenido del envase

Bexsero es una suspensión inyectable en jeringa precargada (vidrio tipo I) con un émbolo (de goma bromobutílica tipo I) y con un capuchón protector (de goma tipo I o II) con o sin agujas.

Envases de 1 o 10 jeringas.

La suspensión es un líquido blanco opalescente.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización:

GSK Vaccines S.r.l.
Via Fiorentina 1
53100 Siena
Italia.

Responsable de la fabricación:

GSK Vaccines S.r.l.
Bellaria-Rosia
53018 Sovicille (Siena)
Italia.

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: +370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 2 22 00 11 11
cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36-1-2255300

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0)89 36044 8701
de.impfservice@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 69 38 100
nlinfo@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ

Norge

GlaxoSmithKline AS

Tel: +372 667 6900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel.: + 385 (0)1 6051999

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 495 5000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: +39 04 59 21 81 11

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 1 970 75-0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (22) 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) SRL
Tel: +40 (0)21 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)808 100 9997
customercontactuk@gsk.com

Fecha de la última revisión de este prospecto: **MM/AAAA**

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

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Durante el almacenamiento puede observarse un depósito fino blanquecino en la suspensión de la jeringa precargada.

Agitar bien la vacuna antes de su uso 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.

No congelar.

Bexsero no debe mezclarse con otras vacunas en la misma jeringa.

Si fuera necesario administrarlo de forma simultánea con otras vacunas, deberá hacerse en zonas de inyección separadas.

Debe asegurarse de que la vacuna se inyecta por vía intramuscular solo. 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.