

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar BEXSERO de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de BEXSERO.

BEXSERO (Vacuna antimeningocócica Grupo B) para suspensión inyectable y uso intramuscular

Aprobación inicial en EE. UU.: 2015

----- PRINCIPALES CAMBIOS RECIENTES -----

Indicaciones y modo de uso (1)	8/2024
Dosificación y administración, Dosis y cronograma (2.1)	8/2024

----- INDICACIONES Y MODO DE USO -----

BEXSERO es una vacuna indicada para la inmunización activa destinada a prevenir la enfermedad invasiva causada por *Neisseria meningitidis* serogrupo B. BEXSERO está aprobada para su uso en personas de 10 a 25 años. (1)

----- DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN -----

Para uso intramuscular. (2)

Cronograma de dos dosis: administre una dosis (0.5 ml) a los 0 y 6 meses. Si la segunda dosis se administra antes de que hayan transcurrido 6 meses desde la primera dosis, deberá administrarse una tercera dosis al menos 4 meses después de la segunda dosis. (2.1)

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y MODO DE USO

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis y cronograma

2.2 Administración

2.3 Uso de BEXSERO con otras vacunas meningocócicas del grupo B

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Control de reacciones alérgicas

5.2 Síncope

5.3 Limitación de la eficacia de la vacuna

5.4 Alteración de la inmunocompetencia

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

6.2 Experiencia adicional en seguridad previa a la obtención de la licencia

6.3 Experiencia posterior a la comercialización

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

8.2 Lactancia

8.4 Uso pediátrico

8.5 Uso geriátrico

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

15 REFERENCIAS

16 SUMINISTRO, ALMACENAMIENTO Y MANEJO

16.1 Cómo se suministra

16.2 Almacenamiento y manejo

17 INFORMACIÓN PARA ASESORAMIENTO DEL PACIENTE

* No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y MODO DE USO

BEXSERO es una vacuna indicada para la inmunización activa destinada a prevenir la enfermedad invasiva causada por *Neisseria meningitidis* serogrupo B. BEXSERO está aprobada para su uso en personas de 10 a 25 años.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Para uso intramuscular.

2.1 Dosis y cronograma

Cronograma de dos dosis: Administre una dosis (0.5 ml) a los 0 y 6 meses. Si la segunda dosis se administra antes de que hayan transcurrido 6 meses desde la primera dosis, deberá administrarse una tercera dosis al menos 4 meses después de la segunda dosis.

Cronograma de tres dosis: Administre una dosis (0.5 ml) a los 0, 1-2 y 6 meses. La elección del cronograma de dosis puede depender del riesgo de exposición y de la susceptibilidad del individuo a la enfermedad meningocócica del serogrupo B.

Cronograma de tres dosis: administre una dosis (0.5 ml) a los 0, 1-2 y 6 meses. (2.1)

----- FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES -----

Suspensión inyectable. Una dosis única es de 0.5 ml. (3)

----- CONTRAINDICACIONES -----

Reacción alérgica grave (por ejemplo, anafilaxia) a cualquier componente de BEXSERO o después de una dosis previa de BEXSERO. (4)

----- REACCIONES ADVERSAS -----

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia ($\geq 10\%$) fueron dolor en la zona de inyección (87%-92%), fatiga (45%-49%), dolor de cabeza (37%-41%), náuseas (11%-13%), eritema (10%-15%), mialgia (10%-14%) e hinchazón (10%-14%). (6.1)

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con GlaxoSmithKline al 1-888-825-5249 o con VAERS al 1-800-822-7967, o visite www.vaers.hhs.gov.

Consulte la sección 17 para obtener la INFORMACIÓN PARA ASESORAMIENTO DEL PACIENTE.

Revisado: 08/2024

2.2 Administración

Agite la jeringa inmediatamente antes de usarla para formar una suspensión homogénea. No utilice la vacuna si no se puede volver a suspender. Siempre que la solución y el envase lo permitan, los productos farmacéuticos parenterales deben inspeccionarse visualmente antes de la administración para asegurarse de que estén libres de partículas y que no se hayan decolorado. No use si el producto tiene partículas o se ve decolorado.

Administre BEXSERO en forma de inyección intramuscular de 0.5 ml.

2.3 Uso de BEXSERO con otras vacunas meningocócicas del grupo B

No se dispone de datos suficientes sobre la seguridad y eficacia de utilizar BEXSERO y otras vacunas meningocócicas del grupo B indistintamente para completar la serie de vacunación.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

BEXSERO es una suspensión inyectable. Una dosis única es de 0.5 ml.

4 CONTRAINDICACIONES

No administre BEXSERO a personas con antecedentes de reacción alérgica grave (por ejemplo, anafilaxia) a cualquier componente de BEXSERO o después de una dosis previa de BEXSERO. [consulte *Descripción (11)*].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Control de reacciones alérgicas

Debe disponerse inmediatamente de tratamiento médico adecuado para tratar posibles reacciones anafilácticas tras la administración de BEXSERO.

5.2 Síncope

Puede producirse síncope (desfallecimiento) asociado a la administración de BEXSERO. Asegúrese de que existen procedimientos para evitar lesiones por caídas asociadas al síncope.

5.3 Limitación de la eficacia de la vacuna

Es posible que BEXSERO no proteja a todos los vacunados. Es posible que BEXSERO no proteja frente a todas las cepas meningocócicas del serogrupo B [consulte *Farmacología clínica (12.1)*].

5.4 Alteración de la inmunocompetencia

Algunas personas con una alteración de la inmunocompetencia pueden presentar respuestas inmunitarias reducidas a BEXSERO.

Deficiencia del complemento

Las personas con determinadas deficiencias del complemento y las personas que están recibiendo un tratamiento que inhibe la activación del complemento terminal (por ejemplo, eculizumab) tienen un mayor riesgo de enfermedad invasiva causada por *N. meningitidis* serogrupo B, incluso si desarrollan anticuerpos tras la vacunación con BEXSERO. [Consulte *Farmacología clínica (12.1)*].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia ($\geq 10\%$) en un ensayo clínico de fase 3 (Estudio 1) fueron dolor en la zona de inyección (87%-92%), fatiga (45%-49%), dolor de cabeza (37%-41%), náuseas (11%-13%), eritema (10%-15%), mialgia (10%-14%) e hinchazón (10%-14%).

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

La seguridad de BEXSERO se evaluó en 5 estudios clínicos (Tabla 1) en los que un total de 4861 participantes de entre 10 y 25 años recibieron al menos una dosis de BEXSERO. Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una vacuna no pueden compararse directamente con las tasas observadas en los ensayos clínicos de otra vacuna y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Tabla 1. Estudios clínicos de BEXSERO

Estudio (NCT n. ^º)	Rango de edad de los participantes	Países	Receptores de BEXSERO ^a
Estudio 1 (NCT04502693)	10-25 años	Estados Unidos, Australia, Canadá, República Checa, Estonia, Finlandia y Turquía	1,803
Estudio 2 (NCT01423084)	11-17 años	Canadá y Australia	342
Estudio 3 (NCT01214850)	18-24 años	Reino Unido	974
Estudio 4 (NCT00661713)	11-17 años	Chile	1,622
Estudio 5 (NCT01272180)	10-25 años	Estados Unidos y Polonia	120

^a Receptores que recibieron al menos 1 dosis de BEXSERO.

En el Estudio 1, realizado en Estados Unidos, Australia, Canadá, República Checa, Estonia, Finlandia y Turquía, 1803 participantes de entre 10 y 25 años de edad recibieron al menos 1 dosis de BEXSERO en dosis de 0, 2 y 6 meses ($n = 897$) o de 0 y 6 meses ($n = 906$). Se administró una dosis única de MENVEO [Vacuna conjugada antimeningocócica (grupos A, C, Y y W-135) de oligosacáridos diftérica CRM₁₉₇] 1 mes después de la tercera dosis en el grupo de 0, 2 y 6 meses, y 2 meses después de la primera dosis de BEXSERO en el grupo de 0 y 6 meses (estos participantes recibieron placebo salino en el mes 7). Otro grupo ($n = 178$) recibió una dosis única de MENVEO y, 6 meses después, 2 dosis de BEXSERO administradas con 1 mes de diferencia (estos participantes recibieron placebo salino en el mes 2). Alrededor del 30% de los participantes procedían de EE. UU. En este ensayo, la edad media era de 16 años, el 47% eran hombres, y el 89% de los participantes eran blancos, el 5% asiáticos, el 4% negros y el 2% de otros grupos raciales. Entre los participantes en el estudio, el 5% era de origen hispano.

BEXSERO (Vacuna antimeningocócica Grupo B)

En el Estudio 2, un estudio no controlado realizado en Canadá y Australia, 342 participantes de entre 11 y 17 años recibieron al menos 1 dosis de BEXSERO, incluidos 338 participantes que recibieron 2 dosis de BEXSERO con 1 mes de diferencia (cronograma de dosificación no aprobado). La edad media era de 13 años, los hombres representaban el 55%, y el 80% de los participantes eran blancos, el 10% asiáticos, el 4% nativos americanos o de Alaska y el 4% de otros grupos raciales.

En el Estudio 3, realizado en el Reino Unido, 974 estudiantes universitarios de 18 a 24 años recibieron al menos 1 dosis de BEXSERO, incluidos 932 participantes que recibieron 2 dosis de BEXSERO con 1 mes de diferencia (cronograma de dosificación no aprobado). Los grupos de comparación recibieron 1 dosis de MENVEO seguida de 1 dosis de placebo con hidróxido de aluminio ($n = 956$) o 2 dosis de IXIARO (vacuna contra la encefalitis japonesa, inactivada, adsorbida) ($n = 947$). En todos los grupos, la edad media era de 20 años, el 46% eran hombres, y el 88% de los participantes eran blancos, el 5% asiáticos, el 2% negros, <1% hispanos y el 4% de otros grupos raciales.

En el Estudio 4, realizado en Chile, 1622 participantes de 11 a 17 años recibieron al menos 1 dosis de BEXSERO según cronogramas de dosificación aprobados y no aprobados. Un grupo de control de 128 participantes recibió al menos una dosis de placebo que contenía hidróxido de aluminio. En este estudio, la edad media era de 14 años, los hombres representaban el 44%, y el 99% eran hispanos.

En el Estudio 5, realizado en EE. UU. y Polonia, 120 participantes de entre 10 y 25 años recibieron al menos 1 dosis de BEXSERO, incluidos 112 participantes que recibieron 2 dosis de BEXSERO con 2 meses de diferencia (cronograma de dosificación no aprobado); 97 participantes recibieron placebo salino seguido de MENVEO. En todos los grupos, la edad media era de 13 años, el 49% eran hombres, y el 60% de los participantes eran blancos, el 34% hispanos, el 4% negros, <1% asiáticos y el 2% de otros grupos raciales.

Se solicitaron datos de reactogenicidad local y sistémica a todos los participantes en los ensayos, con la excepción de un ensayo (Estudio 3) en el que solo se solicitaron a un subconjunto de participantes. En todos los ensayos, se recogieron informes de acontecimientos adversos no solicitados ocurridos en los primeros 7 días después de cada vacunación. En 2 ensayos (Estudio 1, Estudio 5), se recogieron informes de acontecimientos adversos no solicitados ocurridos en los 30 días posteriores a cada vacunación.

Se recogieron informes de todos los acontecimientos adversos graves, acontecimientos adversos que precisaron atención médica y acontecimientos adversos que provocaron la retirada anticipada a lo largo del período de estudio de 2 meses (Estudio 2), 8 meses (Estudio 5) o 12 meses (Estudio 1, Estudio 3, Estudio 4).

Reacciones adversas solicitadas

En la Tabla 2, se presentan las tasas de reacciones adversas locales y sistémicas notificadas en el Estudio 1 entre los participantes de 10 a 25 años de edad tras cada dosis de BEXSERO o una dosis única de MENVEO.

BEXSERO (Vacuna antimeningocócica Grupo B)

Tabla 2. Porcentaje de participantes de 10 a 25 años de edad que notificaron reacciones adversas locales y sistémicas solicitadas en los 7 días posteriores a la administración de BEXSERO o MENVEO, por dosis (conjunto de seguridad solicitada, Estudio 1)

Reacción solicitada ^a	BEXSERO (Meses 0, 6) %		BEXSERO (Meses 0, 2, 6) %			MENVEO (dosis única) %	
	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3	Dosis 1	
	n = 894	n = 759	n = 885	n = 823	n = 765	n = 178	
Reacciones adversas locales							
Dolor	Cualquiera	92	89	91	87	89	38
	Grave	6	8	6	7	11	0
Eritema	Cualquiera	10	12	10	11	15	6
	Grave	1	1	1	1	2	1
Hinchazón	Cualquiera	10	11	10	12	14	6
	Grave	1	2	1	1	1	1
Induración	Cualquiera	7	8	7	8	7	4
	Grave	2	1	1	1	1	0
Reacciones adversas sistémicas							
Fatiga	Cualquiera	46	45	48	45	49	44
	Grave	1	3	2	2	3	2
Náuseas	Cualquiera	12	11	13	13	12	15
	Grave	1	0.4	1	1	0.3	1
Mialgia	Cualquiera	12	14	10	14	14	7
	Grave	1	0.4	0.2	1	1	0
Artralgia	Cualquiera	8	7	6	9	9	10
	Grave	0.3	0	0.2	1	0.4	0
Dolor de cabeza	Cualquiera	37	37	41	37	40	39
	Grave	1	1	1	2	2	2
Fiebre	Cualquiera	2	3	2	3	3	2
	Grave	0.1	0	0.1	0	0.1	1

Estudio 1: NCT04502693.

^a Eritema, hinchazón e induración: cualquiera (≥ 25 mm); grave (>100 mm). Dolor, fatiga, náuseas, mialgia, artralgia, dolor de cabeza: cualquiera incluye leve (transitorio sin limitación de la actividad diaria normal), moderado (cierta limitación de la actividad diaria normal) y grave (incapaz de realizar una actividad diaria normal). Fiebre: cualquiera (≥ 38.0 °C/100.4 °F); grave (≥ 40.0 °C/104.0 °F).

También se recogieron reacciones adversas solicitadas en 4 ensayos clínicos adicionales (Estudios 2-5) en participantes de 10 a 25 años que recibieron BEXSERO. El dolor fue la reacción adversa local notificada con más frecuencia (83% a 96%), con dolor intenso notificado por el 8% al 29% de los participantes, en todos los ensayos. Entre las reacciones sistémicas recogidas, la mialgia (37% a 75%), el dolor de cabeza (21% a 47%) y la fatiga/malestar (17% a 58%) fueron las reacciones sistémicas notificadas con más frecuencia en todos los ensayos.

BEXSERO (Vacuna antimeningocócica Grupo B)

Acontecimientos adversos no solicitados

En el Estudio 1, los acontecimientos adversos no solicitados (no graves y graves) que se produjeron en los 7 días siguientes a cualquier dosis de la vacunación del estudio se notificaron en el 14% de los participantes del grupo que recibió BEXSERO como cronograma de 0, 6 meses ($n = 900$), en el 13% de los participantes del grupo que recibió BEXSERO como cronograma de 0, 2, 6 meses ($n = 893$) y en el 20% de los participantes del grupo MENVEO ($n = 178$).

Un acontecimiento no grave de artritis con aparición 10 días después de recibir BEXSERO en un hombre de 24 años se evaluó como relacionado con la vacuna por el investigador del estudio. El participante, que posteriormente resultó ser HLA-B27 positivo, puede tener un mayor riesgo de artritis no relacionado con la vacunación.

En los otros ensayos controlados (Estudio 3, Estudio 4, Estudio 5) (BEXSERO $n = 2221$, control $n = 2204$), se notificaron acontecimientos adversos no solicitados no graves que se produjeron en los 7 días siguientes a cualquier dosis por parte de 439 (20%) participantes que recibieron BEXSERO y 197 (9%) receptores de control. Las reacciones adversas no solicitadas que se notificaron en al menos el 2% de los participantes y que fueron más frecuentes en los participantes que recibieron BEXSERO que en los receptores de control se encuentran dolor en la zona de inyección, dolor de cabeza, induración en la zona de inyección no resuelta en siete días y nasofaringitis.

Eventos adversos graves

En el Estudio 1, los acontecimientos adversos graves que se produjeron en los 30 días siguientes a cualquier dosis de la vacunación del estudio se notificaron en el 1.2% de los participantes del grupo que recibió BEXSERO como cronograma de 0, 6 meses ($n = 900$), en el 1.0% de los participantes del grupo que recibió BEXSERO como cronograma de 0, 2, 6 meses ($n = 893$) y en el 0% de los participantes del grupo MENVEO ($n = 178$). Ninguno de estos acontecimientos se consideró relacionado con BEXSERO.

En general, en los Estudios 2-5, entre los 3058 participantes de 10 a 25 años que recibieron al menos 1 dosis de BEXSERO, 66 (2.1%) participantes notificaron acontecimientos adversos graves en cualquier momento del ensayo. En 3 ensayos controlados (Estudio 3, Estudio 4, Estudio 5) (BEXSERO $n = 2716$, control $n = 2078$), se notificaron acontecimientos adversos graves en los 30 días posteriores a cualquier dosis en 23 (0.8%) participantes que recibieron BEXSERO y 10 (0.5%) receptores de control. En el Estudio 4, entre los participantes que recibieron 3 dosis de BEXSERO ($n = 628$), 15 (2.4%) notificaron acontecimientos adversos graves en cualquier momento del ensayo.

6.2 Experiencia adicional en seguridad previa a la obtención de la licencia

En respuesta a brotes de enfermedad meningocócica del serogrupo B en 2 universidades de los Estados Unidos, BEXSERO se administró en series de 2 dosis con un mínimo de 1 mes de diferencia. Se recopiló información sobre los eventos adversos graves durante un período de 30 días después de cada dosis de 15,351 personas de entre 16 y 65 años que recibieron al menos una dosis. En total, 50 personas (0.3%) notificaron eventos adversos graves, incluida una reacción que se consideró relacionada con la vacunación, un caso de anafilaxia en los 30 minutos siguientes a la vacunación.

BEXSERO (Vacuna antimeningocócica Grupo B)

6.3 Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de BEXSERO. Debido a que estas reacciones se notifican de manera voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular su frecuencia de manera confiable ni establecer una relación causal con la vacuna.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Linfadenopatía.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Reacciones en la zona de inyección (incluida hinchazón extensa de la extremidad vacunada, ampollas en la zona de inyección o a su alrededor y nódulo en la zona de inyección que puede mantenerse durante más de un mes).

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones alérgicas (incluidas reacciones anafilácticas), sarpullido, hinchazón ocular.

Trastornos del sistema nervioso

Síncope, respuestas vasovagales a la inyección.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

Todos los embarazos tienen un riesgo de defectos de nacimiento, pérdida u otros desenlaces adversos. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo de base estimado de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

No existen estudios adecuados y bien controlados de BEXSERO en mujeres embarazadas en los Estados Unidos. Los datos disponibles en humanos sobre BEXSERO administrado a mujeres embarazadas son insuficientes para informar sobre los riesgos asociados a la vacuna en el embarazo.

Se llevó a cabo un estudio de toxicidad para el desarrollo en conejas hembras a las que se administró BEXSERO antes del apareamiento y durante la gestación. La dosis fue de 0.5 ml en cada ocasión (una dosis única en humanos es de 0.5 ml). Este estudio no reveló efectos adversos sobre el desarrollo fetal o predestete debidos a BEXSERO (*consulte Datos*).

Datos

Datos en animales: en un estudio de toxicidad para el desarrollo, se administró BEXSERO a conejas hembras mediante inyección intramuscular los días 29, 15 y 1 antes del apareamiento y los días 7 y 20 de gestación. La dosis total fue de 0.5 ml en cada ocasión (una dosis única en humanos es de 0.5 ml). No se observaron efectos adversos en el desarrollo predestete hasta el día postnatal 29. No se observaron malformaciones ni variaciones fetales.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

Se desconoce si los componentes de la vacuna de BEXSERO se excretan en la leche materna. Los datos disponibles no son suficientes para evaluar los efectos de BEXSERO en el lactante y en la producción o excreción de leche. Deben considerarse los beneficios de la lactancia para la salud y el desarrollo junto con la necesidad clínica de la madre de recibir BEXSERO y cualquier posible efecto adverso en el lactante por el uso de BEXSERO o la afección materna subyacente. En el caso de las vacunas preventivas, la afección materna subyacente es la susceptibilidad a la enfermedad que previene la vacuna.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de BEXSERO en niños menores de 10 años.

8.5 Uso geriátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de BEXSERO en adultos mayores de 65 años.

11 DESCRIPCIÓN

BEXSERO (Vacuna antimeningocócica Grupo B) es una suspensión inyectable estéril, blanca, opalescente, para uso intramuscular. Cada dosis de 0.5 ml de BEXSERO está formulada para contener 50 mcg de cada una de las proteínas recombinantes adhesina *Neisseria A* (NadA), antígeno de *Neisseria* de unión a heparina (NHBA) y proteína de unión al factor H (fHbp), y 25 mcg de vesículas de membrana externa (OMV), 1.5 mg de hidróxido de aluminio (0.519 mg de Al³⁺), 3.125 mg de cloruro de sodio, 0.776 mg de histidina y 10 mg de sacarosa a pH de 6.4 a 6.7.

El componente NadA es un fragmento de la proteína de longitud total derivada de la cepa 2996 de *N. meningitidis* (péptido 8 variante 2/3)¹. El componente NHBA es una proteína de fusión recombinante compuesta por NHBA (péptido 2)¹ y la proteína accesoria 953 derivada de las cepas *N. meningitidis* NZ98/254 y 2996, respectivamente. El componente fHbp es una proteína de fusión recombinante compuesta por fHbp (variante 1.1)¹ y la proteína accesoria 936 derivada de las cepas *N. meningitidis* MC58 y 2996, respectivamente. Estas 3 proteínas recombinantes se producen individualmente en *Escherichia coli* y se purifican mediante una serie de pasos de cromatografía en columna. El componente antigénico OMV se produce por fermentación de la cepa *N. meningitidis* NZ98/254 (que expresa la proteína de membrana externa Porina A [PorA] serosubtipo P1.4)², seguida de la inactivación de la bacteria por desoxicolato, que también media en la formación de vesículas. Los antígenos se adsorben en hidróxido de aluminio.

Cada dosis contiene menos de 0.01 microgramos de kanamicina (por cálculo).

El tapón de la punta y el tapón de caucho del émbolo de la jeringa precargada no están hechos con látex de caucho natural.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

La protección frente a la enfermedad meningocócica invasiva se confiere principalmente por la destrucción dependiente de anticuerpos mediada por el complemento de *N. meningitidis*.

NHBA, NadA y fHbp son proteínas que se encuentran en la superficie de los meningococos y contribuyen a la capacidad de la bacteria para causar enfermedades. La OMV derivada de la membrana externa bacteriana contiene PorA y otras proteínas de superficie. La vacunación con BEXSERO provoca la producción de anticuerpos dirigidos contra NHBA, NadA, fHbp y OMV. La susceptibilidad de los meningococos del serogrupo B a la destrucción dependiente de anticuerpos mediada por el complemento tras la vacunación con BEXSERO depende tanto de la similitud antigenica de los antígenos bacterianos y vacunales como de la cantidad de antígeno expresado en la superficie de los meningococos invasores.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

No se ha evaluado el potencial carcinogénico, mutagénico o de alteración de la fertilidad masculina de BEXSERO en animales.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de BEXSERO se evaluó mediante la medición de la actividad bactericida sérica (ABS) en un ensayo que utilizaba complemento endógeno conservado en las muestras de suero recogidas de los participantes en el estudio (enc-hSBA) y un ensayo que utilizaba una fuente exógena de complemento humano (hSBA).

El ensayo enc-hSBA se utilizó para evaluar la eficacia frente a diversas cepas de *N. meningitidis* del serogrupo B. Se analizaron los sueros de los participantes para determinar la presencia o ausencia de actividad bactericida a fin de medir la amplitud de la respuesta inmunitaria frente a un panel de 110 cepas diversas de *N. meningitidis* del serogrupo B causantes de enfermedades en EE. UU. que se recogieron entre 2000 y 2008. El panel incluye la mayoría de los tipos de antígenos encontrados entre los aislados del serogrupo B que circularon en EE. UU. entre 2000 y 2017, e incluye algunas cepas con perfiles genéticos caracterizados como hipervirulentos. El suero de cada participante se analizó con una dilución cuádruple frente a un máximo de 35 cepas seleccionadas aleatoriamente del panel.

El ensayo hSBA midió la actividad bactericida en los sueros de los participantes frente a 4 cepas indicadoras del serogrupo B, una para cada uno de los 4 componentes antigenicos de BEXSERO.

Amplitud de la respuesta inmunitaria provocada por BEXSERO (ensayo enc-hSBA)

El Estudio 1 evaluó las respuestas al enc-hSBA en participantes de 10 a 25 años de edad un mes después de la dosis 2 de un cronograma de 0, 6 meses y de la dosis 3 de un cronograma de 0, 2, 6 meses de BEXSERO mediante análisis basados en las respuestas y en las pruebas.

Los análisis basados en la respuesta (Tabla 3) evaluaron los porcentajes de participantes cuyos sueros mataron $\geq 70\%$ de las cepas probadas.

BEXSERO (Vacuna antimeningocócica Grupo B)

Tabla 3. Porcentaje de participantes cuyos sueros eliminaron $\geq 70\%$ de las cepas meningocócicas del serogrupo B analizadas^a (basado en la respuesta) después de BEXSERO, Estudio 1^b

Grupo ^c	Dosis	N	% de respuestas ^d (IC del 97.5%)
Meses 0, 6	Dosis 2	813	90 (87 ^e , 92)
Meses 0, 2, 6	Dosis 3	790	93 (91 ^e , 95)

Estudio 1: NCT04502693.

IC = Intervalo de confianza.

- ^a El suero de cada participante se sometió a una prueba de actividad bactericida (sí/no) contra un máximo de 35 cepas seleccionadas al azar del panel de 110 cepas.
- ^b El conjunto de análisis completo incluye a todos los participantes que recibieron al menos 1 dosis del tratamiento del estudio y tienen datos de inmunogenicidad posteriores a la vacunación.
- ^c Las respuestas enc-hSBA se midieron un mes después de la segunda dosis de BEXSERO mediante el cronograma de 0, 6 meses y un mes después de la tercera dosis de BEXSERO mediante el cronograma de 0, 2, 6 meses.
- ^d El % de respuestas se define como el porcentaje de participantes cuyo suero mata $\geq 70\%$ de las cepas analizadas mediante enc-hSBA.
- ^e Se cumple el criterio predefinido (límite inferior del IC del 97.5% de dos lados $>65\%$). El IC se calculó mediante el método de Clopper-Pearson.

De las 35 cepas aproximadas del serogrupo B analizadas por participante en el ensayo enc-hSBA un mes después de la vacunación, el porcentaje medio eliminado por el suero de cada participante fue del 88.2% (percentil 25, 80.0%; percentil 75, 94.3%) después de la dosis 2 del esquema BEXSERO 0, 6 meses; 88.6% (percentil 25, 80.0%; percentil 75, 94.3%) después de la dosis 3 del esquema BEXSERO 0, 2, 6 meses; y 17.1% (percentil 25, 11.1%; percentil 75, 26.7%) después de MENVEO.

Los análisis basados en pruebas (Tabla 4) evaluaron la reducción del riesgo relativo de pruebas enc-hSBA sin actividad bactericida frente a cepas meningocócicas del serogrupo B tras BEXSERO en comparación con MENVEO.

BEXSERO (Vacuna antimeningocócica Grupo B)

Tabla 4. Reducción del riesgo relativo de una prueba^a sin actividad bactericida frente a cepas meningocócicas del serogrupo B tras BEXSERO (basada en la prueba), Estudio 1^b

Grupo ^c	Dosis	Número de participantes	% de pruebas sin Actividad bactericida (n/N)	Reducción del riesgo relativo de una prueba sin actividad bactericida ^{d,e} % (IC de 97.5% ^e)
BEXSERO 0, 6 meses	Dosis 2	764	14 (3,777/26,142)	82 (80 ^f , 83)
BEXSERO 0, 2, 6 meses	Dosis 3	747	13 (3,412/25,596)	83 (82 ^f , 84)
MENVEO	Dosis 1	133	79 (3,456/4,374)	-

Estudio 1: NCT04502693.

IC = Intervalo de confianza, n = número de pruebas sin actividad bactericida, N = número total de pruebas, RR = riesgo relativo.

^a Cada prueba evaluaba de forma cualitativa (sí/no) la actividad bactericida del suero de un participante frente a una de las 110 cepas estadounidenses del serogrupo B meningocócico. El suero de cada participante se analizó frente a un máximo de 35 cepas seleccionadas aleatoriamente del panel de 110 cepas.

^b El conjunto por protocolo incluye a todos los participantes del conjunto de análisis completo menos los participantes con desviaciones del protocolo que conducen a la exclusión del conjunto por protocolo.

^c Las respuestas enc-hSBA se midieron un mes después de la segunda dosis de BEXSERO mediante el cronograma de 0, 6 meses, un mes después de la tercera dosis de BEXSERO mediante el cronograma de 0, 2, 6 meses, y un mes después de la dosis única de MENVEO.

^d La reducción del riesgo relativo de las pruebas de enc-hSBA sin actividad bactericida se define como $1 - RR = (1 - \text{porcentaje de muestras sin actividad sérica bactericida medida por enc-hSBA en el grupo BEXSERO}) / \text{porcentaje de muestras sin actividad sérica bactericida en el grupo MENVEO} \times 100\%$.

^e El riesgo relativo y los intervalos de confianza correspondientes se estimaron mediante un modelo lineal generalizado en el que el grupo de tratamiento y los factores de aleatorización se modelaron como variables independientes.

^f Se cumple el criterio predefinido (límite inferior del IC del 97.5% de dos lados >65%).

Para cada cepa individual del panel de 110 cepas, el porcentaje de pruebas con actividad bactericida tras BEXSERO osciló entre el 4% y el 100%; la mediana fue del 97% (percentil 25, 80%; percentil 75, 99%) para el cronograma de 0, 6 meses y del 98% (percentil 25, 85%; percentil 75, 99%) para el cronograma de 0, 2, 6 meses. Para cada cepa individual, el porcentaje de pruebas con actividad bactericida tras MENVEO osciló entre el 0% y el 100%; la mediana fue del 12% (percentil 25, 3%; percentil 75, 28%).

BEXSERO (Vacuna antimeningocócica Grupo B)

Respuesta inmunitaria a BEXSERO (ensayo hSBA)

En el Estudio 1, se midieron las respuestas inmunitarias en participantes de 10 a 25 años de edad tras cronogramas de 0, 6 o 0, 2 y 6 meses de BEXSERO con ensayos de hSBA con cepas indicadoras representativas de cada uno de los 4 componentes antigenicos de BEXSERO (fHbp, NadA, NHBA y OMV). En la Tabla 5, se muestra la proporción de participantes que consiguieron un aumento de 4 veces o más en el título de hSBA para cada una de las 4 cepas (serorrespuesta), y la proporción de participantes con un título mayor o igual que el límite inferior de cuantificación (LLOQ) del ensayo para las 4 cepas (respuesta compuesta) un mes después de la dosis 2 (cronograma de 0, 6 meses) y las dosis 2 y 3 (cronograma de 0, 2, 6 meses).

Tabla 5. Porcentaje de participantes con serorrespuesta a hSBA y respuesta compuesta tras BEXSERO, Estudio 1^a

Antígeno de serorrespuesta ^{b,c,d}	Meses 0, 6			Meses 0, 2, 6					
	Dosis 2			Dosis 2			Dosis 3		
	N	%	95% IC ^e	N	%	95% IC ^e	N	%	95% IC ^e
fHbp	699	78	74, 81	739	67	64, 71	679	81	78, 84
NadA	700	95	93, 97	738	97	95, 98	679	99	98, 99
NHBA	704	69	66, 72	739	58	55, 62	685	67	63, 70
OMV	664	57	53, 61	724	54	50, 57	637	57	53, 60
Respuesta compuesta^{d,f}			95% IC^e			95% IC^e			95% IC^e
Momento	N	%	95% IC^e	N	%	95% IC^e	N	%	95% IC^e
Media (prevacunación)	708	0.6	0.2, 1.4	727	1.1	0.5, 2.2	727	1.1	0.5, 2.2
1 mes después de la dosis 2 o 3	683	80	77, 83	744	74	71, 77	654	82	78, 84

Estudio 1: NCT04502693.

hSBA = Actividad bactericida sérica medida con complemento humano, IC = Intervalo de confianza, fHbp = Proteína de unión al factor H, NadA = Adhesina Neisseria A, NHBA = Antígeno de Neisseria de unión a heparina, OMV = Vesículas de membrana externa, LOD = Límite de detección, LLOQ = Límite inferior de cuantificación.

- ^a El conjunto de análisis completo incluye a todos los participantes que recibieron al menos 1 dosis del tratamiento del estudio y tienen datos de immunogenicidad posteriores a la vacunación.
- ^b La serorrespuesta se define como: un título de hSBA posterior a la vacunación al menos 4 veces superior al LOD o \geq LLOQ, el que sea mayor, para los participantes con un título de hSBA anterior a la vacunación <LOD, un título hSBA posterior a la vacunación al menos 4 veces superior al LLOQ para los participantes con un título hSBA previo a la vacunación \geq LOD y <LLOQ, y un título hSBA posterior a la vacunación al menos 4 veces superior al título hSBA previo a la vacunación para los participantes con un título hSBA previo a la vacunación \geq LLOQ.

BEXSERO (Vacuna antimeningocócica Grupo B)

◦ Antígeno (cepa indicadora) = fHbp (M14459), NadA (96217), NHBA (M13520), OMV (NZ98/254).

▫ LOD = 4 para fHbp (M14459); 6 para NadA (96217); 4 para NHBA (M13520); 4 para OMV (NZ98/254). LLOQ = 5 para fHbp (M14459); 14 para NadA (96217); 6 para NHBA (M13520); 6 para OMV (NZ98/254).

▫ El IC se calculó mediante el método de Clopper-Pearson.

▫ La respuesta compuesta de hSBA significa hSBA \geq LLOQ para las 4 cepas indicadoras de meningococo B.

En el Estudio 2 y el Estudio 3, las respuestas inmunitarias hSBA se midieron con ensayos hSBA que utilizaban cepas indicadoras para 3 de los 4 componentes antigenicos de BEXSERO: fHbp (cepa H44/76), NadA (cepa 5/99), and OMV (cepa NZ98/254). Se definió una respuesta de hSBA 4 veces mayor (serorrespuesta) como un título de hSBA posvacunación \geq 16 para los participantes con un título de hSBA prevacunación <4, un título posvacunación al menos 4 veces mayor que el LLOQ para los participantes con un título de hSBA prevacunación \geq 4 pero <LLOQ, y un título de hSBA posvacunación 4 veces mayor que el título prevacunación para los participantes con un título de hSBA prevacunación \geq LLOQ. Se definió una respuesta de hSBA compuesta como hSBA \geq LLOQ para las 3 cepas indicadoras (\geq 1:16 para H44/76 y 5/99; 1:8 para NZ98/254).

En el Estudio 2, adolescentes canadienses y australianos de 11 a 17 años recibieron 2 dosis de BEXSERO, administradas con 1 mes de intervalo. Entre los participantes de la población inmunogénica evaluable (N = 298-299), el porcentaje de participantes (IC del 95%) que demostraron una respuesta de hSBA 4 veces superior fue el siguiente: fHbp 98% (95%, 99%), NadA 99% (98%, 100%) y OMV 39% (33%, 44%). El porcentaje de participantes con una respuesta compuesta fue del 0% al inicio del estudio y del 63% (IC del 95%: 57%, 68%) un mes después de la dosis 2.

En el Estudio 3, estudiantes universitarios del Reino Unido de 18 a 24 años recibieron 2 dosis de BEXSERO, administradas con 1 mes de intervalo. Entre los participantes de la población inmunogénica evaluable (N = 147-148), el porcentaje de participantes (IC del 95%) que demostraron una respuesta de hSBA 4 veces superior fue el siguiente: fHbp 78% (71%, 85%), NadA 94% (89%, 97%) y OMV 67% (58%, 74%). El porcentaje de participantes con una respuesta compuesta fue del 24% (IC del 95%: 18%, 30%; n = 186) al inicio del estudio, 88% (IC del 95%: 82%, 93%; n = 147) un mes después de la dosis 2, y 66% (IC del 95%: 58%, 72%; n = 136) 11 meses después de la dosis 2.

15 REFERENCIAS

1. Wang X, et al. *Vaccine*. 2011; 29:4739-4744.
2. Hosking J, et al. *Clin Vaccine Immunol*. 2007;14:1393-1399.

16 SUMINISTRO, ALMACENAMIENTO Y MANEJO

16.1 Cómo se suministra

BEXSERO se presenta en jeringas TIP-LOK (jeringas Luer Lock) de 0.5 ml, de dosis única, desechables y precargadas, envasadas sin agujas. Las jeringas TIP-LOK deben utilizarse con agujas compatibles con Luer Lock.

BEXSERO (Vacuna antimeningocócica Grupo B)

El tapón de la punta y el tapón de caucho del émbolo de la jeringa precargada no están hechos con látex de caucho natural.

Tabla 6. Presentación del producto BEXSERO

Presentación	Número del NDC de la caja	Componentes
Jeringa precargada Caja de 10 jeringas	58160-976-20	Jeringa precargada de dosis única de 0.5 ml NDC 58160-976-02

16.2 Almacenamiento y manejo

No la congele. Deseche si la vacuna se ha congelado.

Consérvela en refrigeración a una temperatura de entre 36 °F y 46 °F (entre 2 °C y 8 °C).

Proteja de la luz.

No la use después de la fecha de vencimiento.

17 INFORMACIÓN PARA ASESORAMIENTO DEL PACIENTE

Entregue al paciente, parent o tutor las Declaraciones de información sobre vacunas, que deben facilitarse antes de la vacunación de acuerdo con la Ley Nacional de Lesiones Causadas por Vacunas Infantiles de 1986. Estos materiales se encuentran disponibles sin costo alguno en el sitio web de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) (www.cdc.gov/vaccines).

Informe a los pacientes, padres o tutores sobre:

- La importancia de completar la serie de vacunación.
- La notificación de reacciones adversas a su proveedor de atención médica.

BEXSERO, MENVEO y TIP-LOK son marcas comerciales propiedad del grupo de empresas de GSK o tienen licencia para ello.

La otra marca mencionada es una marca comercial que pertenece o está autorizada por su propietario y no pertenece ni está autorizada por el grupo de empresas de GSK. El fabricante de esta marca no está afiliado ni respalda al grupo de empresas de GSK ni sus productos.



Manufactured by **GSK Vaccines, Srl**

Bellaria-Rosia 53018, Sovicille (SI), Italia

Licencia de EE. UU. n.º 1617

Distributed by **GlaxoSmithKline** Durham, NC 27701

©2024 Grupo de empresas de GSK o su licenciatario.

BXS:8PI