# Vinos & Libros

## «Back to Basics»

Volver al origen es fundamental, y si hablamos de vino es inevitable hablar de la uva, de cada uno de los frutos de la vid. Estos frutos se encuentran agrupados en diferentes formas y cantidades variables formando el racimo.

Los racimos de uva que encontramos en la vid pueden ser de diferentes tamaños y formas, pero siempre están compuestos por dos elementos principales: una parte leñosa, conocida como raspón, y los frutos propiamente dichos.

La uva que se utiliza para elaborar vino es diferente a la que se comercializa directamente para consumo humano, conocida como uva de mesa, que generalmente es de mayor tamaño, cuenta con una piel más fina y blanda y una gran proporción de pulpa en relación con el hollejo. Además, en muchas ocasiones, ni siquiera presenta pepitas para hacerla más agradable al consumidor final.

Cada una de las partes de la uva, en función de su composición, desempeña un papel diferente e importante en la elaboración del vino, y más allá de los matices podemos resumir las distintas aportaciones que realiza cada una muy fácilmente.

La pulpa y el mosto que se obtienen de ella son la parte más importante de la uva, sobre todo en los vinos blancos, ya que contienen los elementos principales que llegarán hasta el vino finalizado. El mosto contiene en su mayoría agua, azúcar y ácidos. Los azúcares son fundamentales para la fermentación alcohólica, pues se transformarán en alcohol gracias a las levaduras. El agua es el elemento principal del mosto y del vino por volumen, y los ácidos principales en el momento de la vendimia, que son el tartárico y el málico, se irán reduciendo, aumentando o transformando a lo largo de los distintos procesos de vinificación.

El hollejo es importante en parte por la «pruina», que es la capa exterior de la piel que contiene levaduras, usadas en ocasiones para realizar la fermentación alcohólica del mosto. La capa inferior de la piel contiene los componentes fenólicos que aportan los aromas primarios típicos de cada variedad de uva, además de los taninos y los pigmentos que dan color al vino.

El raspón y las pepitas desempeñan un papel de menor relevancia en el momento de la vinificación y, salvo algunos casos, se procura no manipularlos mucho para no aportar dureza al vino.

Aunque resulte obvio, estas pinceladas siempre ayudan a refrescar la memoria del vino.

Pep Bransuela
Farmacéutico y enólogo

## Fio Falkenberg Riesling 2013

**Precio: 44,50 euros**

Bodega fantástica donde las haya. Este delicioso riesling seco con toques a caramelo de limón, flores de acacia y manzana Fuji es un escándalo en el paladar. Ácido pero intenso y graso a la vez, fresco, voluminoso y largo, con el riesling expresado a su máximo nivel y perfecto para degustar cualquier tipo de arroz de marisco o de carne.

## Cómo ser famosa

**Caitlin Moran**
**Editorial Anagrama**
**Barcelona, 2020**

A Johanna Morrigan la conocimos en *Cómo se hace una chica*, donde fuimos testigos de los últimos coletazos de su adolescencia y sus primeros pasos en el mundo adulto y el mundillo musical. En *Cómo ser famosa* nos la encontramos ejerciendo de columnista en pleno estallido del britpop de la década de 1990.

Con esta banda sonora de lujo Caitlin Moran nos ofrece una novela irreverente, deslenguada, mordaz y a ratos desternillante. En ella habla del amor, la amistad, los gilipollas con los que a veces nos topamos y la necesidad de aprender a ser una misma sin tapujos ni cortapisas. Y habla también de Londres, de la vitalidad del pop británico y de la perniciosa obsesión por la fama. Y lo hace desde una mirada feminista y desacomplejada, lanzando opiniones demoledoras y descacharrantes sobre todo lo que se le pone a tiro desde la columna que escribe la protagonista. Concebida como la segunda parte de lo que la autora planea como una trilogía, en la que cada volumen puede leerse de modo independiente, esta obra es Moran en estado puro, disfrutable de la primera a la última página.

**https://www.anagrama-ed.es/libro/panorama-de-narrativas/como-ser-famosa/9788433980540/PN_1019**



©2020 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

Nueva plataforma de

# formación farmacéutica acreditada

AULA MAYO

farmacia

**www.aulamayofarmacia.es**

¡Regístrate!

Nuevo curso

## Salud de la Mujer

Avalado por:

Sociedad Española de Farmacia Comunitaria

SEFAC

A partir de junio

## Los que alcanzan la orilla

**Paula Lapido**
**Algaida Editores**
**Sevilla, 2020**

Giulia Clément tenía un hermano, Paul, un pianista prodigioso que desapareció en Berlín en 2001, justo antes del que habría sido el concierto más importante de su trayectoria. Giulia sólo siguió sabiendo de él por las postales que Paul le enviaba una vez al año. Su marcha dejó en ella un hueco que nunca fue capaz de rellenar y un sentimiento de culpa al que únicamente consiguió sobrevivir abandonando su carrera como pintora. Once años más tarde, Giulia recibe una llamada que le anuncia la muerte de su hermano. Viaja a Montmerny, un pequeño pueblo de la Provenza infestado por una plaga de escarabajos tigre, y, en ese diminuto lugar con más insectos que personas, descubre a través de la mirada de otros —los que llegaron a conocerlo tanto como ella habría querido— quién era realmente su hermano.

**https://novela.algaida.es/buscador.php?buscar=Los+que+alcanzan+la+orilla**

## Blanco letal

**Robert Galbraith**
**Ediciones Salamandra**
**Barcelona, 2019**

Billy, un joven con problemas mentales, se presenta en el despacho de Cormoran Strike para pedirle que investigue un crimen que cree haber presenciado de niño. Sin embargo, cuando el detective se dispone a hacerle más preguntas, Billy sale corriendo despavorido de la oficina. Tratando de llegar al fondo de la historia, Strike y Robin Ellacott, su antigua asistente y ahora socia de la agencia, emprenden un camino sinuoso que los lleva desde las salas más recónditas y secretas del Parlamento hasta una mansión señorial perdida en el campo. Y mientras el caso se vuelve cada vez más complejo, la relación entre Strike y Ellacott se tensa día a día.

*Blanco letal* nos ofrece un nuevo episodio turbador y muy emocionante de Cormoran Strike y Robin Ellacott, una serie que ha vendido más de once millones de ejemplares en todo el mundo.

**https://www.salamandra.info/libro/blanco-letal**

## Soldados del terrorismo global

**Inmaculada Marrero Rocha**
**Editorial Tecnos**
**Madrid, 2020**

Para nutrirse de soldados, la insurgencia terrorista ha reclutado a miles de individuos provenientes de múltiples países, muchos de ellos con nacionalidad o residencia europea. Esta obra aborda de qué manera estos soldados del terrorismo global constituyen una nueva categoría de combatientes extranjeros; analiza sus motivaciones, los mecanismos y tareas para los que fueron reclutados, el rol de las mujeres que se unen a su causa, el proceso de radicalización violenta que han experimentado o las características de su filiación al terrorismo global. Además, examina las respuestas a nivel político-legal y administrativo que se han diseñado en el plano internacional, europeo y nacional para frenar este fenómeno, considerado un serio peligro para la seguridad internacional y la de los Estados de procedencia de los combatientes.

**https://www.tecnos.es/ficha.php?id=6032377&pageid=4**

## Forastero en el matrimonio y otros cuentos

**Emir Kusturica**
**Editorial Acantilado**
**Barcelona, 2020**

Zeko, un niño presa del dolor, confiesa sus secretos a una carpa; Azra y Braco, un matrimonio que se oculta secretillos, termina coincidiendo en un mismo hospital sin saberlo; unas especiales serpientes salvan al soldado Kosta de una muerte brutal... Seis relatos ambientados en la Sarajevo de las décadas de 1970 y 1980 que comparten la fantasía y el realismo mágico característicos de la obra de Emir Kusturica. Sus personajes pelean, se protegen o se aman, pero la triste realidad que los rodea se transforma, gracias al genio del escritor, en expresiva fábula.

Los seguidores del Kusturica cineasta y músico descubrirán en estos relatos una nueva faceta creativa de este artista que nos ha dejado películas tan sorprendentes como *Gato negro, gato blanco, El sueño de Arizona* o *Tiempo de gitanos*.

**http://www.acantilado.es/catalogo/forastero-en-el-matrimonio/**



©2020 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

## BEXSERO

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

**Tabla 1. Resumen de posología.**

| Edad a la primera dosis | Inmunización primaria | Intervalos entre dosis primarias | Dosis de recuerdo |
|---|---|---|---|
| **Lactantes de 2 a 5 meses de edad[a]** | Tres dosis de 0,5 ml cada una | No menos de 1 mes | Sí, una dosis entre los 12 y 15 meses de edad con un intervalo de al menos 6 meses entre la primovacunación y la dosis de recuerdo[b, c] |
| **Lactantes de 3 a 5 meses de edad** | Dos dosis de 0,5 ml cada una | No menos de 2 meses | |
| **Lactantes de 6 a 11 meses de edad** | Dos dosis de 0,5 ml cada una | No menos de 2 meses | Sí, una dosis en el segundo año de vida con un intervalo de al menos 2 meses entre la primovacunación y la dosis de recuerdo[c] |
| **Niños de 12 a 23 meses de edad** | Dos dosis de 0,5 ml cada una | No menos de 2 meses | Sí, una dosis con un intervalo de 12 a 23 meses entre la primovacunación y la dosis de recuerdo[c] |
| **Niños de 2 a 10 años de edad** | Dos dosis de 0,5 ml cada una | No menos de 1 mes | Se debe considerar una dosis de recuerdo en individuos con riesgo continuado de exposición a la enfermedad meningocócica, según las recomendaciones oficiales[d] |
| **Adolescentes (desde 11 años de edad) y adultos*** | | | |

[a] La primera dosis no debe administrarse antes de los 2 meses de edad. La seguridad y eficacia de Bexsero en lactantes de menos de 8 semanas no se ha establecido. No se dispone de datos. [b] En caso de retraso en la administración, la dosis de recuerdo no se debe administrar más tarde de los 24 meses de edad. [c] Ver sección 5.1. La necesidad y el plazo de otras dosis de recuerdo no han sido determinados. [d] Ver sección 5.1. *No hay datos sobre los adultos mayores de 50 años. Forma de administración La vacuna se administra mediante inyección intramuscular profunda, preferiblemente en la zona anterolateral del muslo en lactantes o en la zona del músculo deltoide del brazo en sujetos mayores. Deben usarse zonas de inyección distintas si se administra más de una vacuna a la vez. La vacuna no debe inyectarse por vía intravenosa, subcutánea o intradérmica y no debe mezclarse con otras vacunas en la misma jeringa. Para consultar las instrucciones de manipulación de la vacuna antes de la administración, ver sección 6.6. **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Al igual que con otras vacunas, la administración de Bexsero debe posponerse en caso de que el paciente sufra enfermedad febril aguda grave. No obstante, la presencia de una infección menor, como un resfriado, no es motivo para aplazar la vacunación. No inyectar por vía intravascular. Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre deberá estar inmediatamente disponible una supervisión y un tratamiento médico adecuados en caso de que se produzca una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna. En relación con la vacunación, pueden producirse reacciones de ansiedad, tales como reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones de estrés, como respuesta psicógena a la inyección con aguja (ver sección 4.8). Es importante contar con los procedimientos necesarios para evitar que el paciente se lesione a causa de un desfallecimiento. Esta vacuna no debe administrarse en pacientes con trombocitopenia o trastornos de la coagulación que pudieran contraindicar la inyección intramuscular, a no ser que el posible beneficio supere claramente el riesgo de administración. Al igual que con cualquier vacuna, es posible que la vacunación con Bexsero no proteja a todos los receptores de la vacuna. No se espera que Bexsero proporcione protección frente a todas las cepas circulantes de meningococo del grupo B (ver sección 5.1). Al igual que con muchas vacunas, los profesionales sanitarios deben saber que puede producirse una elevación de temperatura tras la vacunación de lactantes y niños (menos de 2 años de edad). La administración profiláctica de antipiréticos en el momento de la vacunación y justo después de ésta puede reducir la incidencia y la intensidad de las reacciones febriles. La medicación antipirética debe iniciarse según las directrices locales en lactantes y niños (menores de dos años). Es posible que las personas con capacidad de respuesta inmune disminuida, ya sea por el uso de terapia inmunosupresora, un trastorno genético u otras causas, tengan una menor respuesta de anticuerpos a la inmunización activa. Se dispone de datos de inmunogenicidad en sujetos con deficiencias del complemento, asplenia o disfunciones esplénicas (ver sección 5.1). Los sujetos con deficiencias del complemento hereditarias (por ejemplo, deficiencias de C3 o C5) y los sujetos que están recibiendo tratamientos que inhiben la activación del complemento terminal (por ejemplo, eculizumab) tienen un mayor riesgo de enfermedad invasiva causada por *Neisseria meningitidis* del grupo B, incluso aunque desarrollen anticuerpos después de la vacunación con Bexsero. No existen datos sobre el uso de Bexsero en sujetos mayores de 50 años y los datos son limitados en pacientes con condiciones médicas crónicas. Deberá considerarse el posible riesgo de apnea y la necesidad de control respiratorio durante 48-72 horas tras la primovacunación en lactantes muy prematuros (nacidos ≤ 28 semanas de gestación) y, en particular, a aquellos con un historial previo de inmadurez respiratoria. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, ésta no debería anularse ni retrasarse. El tapón de la jeringa puede contener látex de caucho natural. Aunque el riesgo de desarrollar reacciones alérgicas es muy pequeño, los profesionales de la salud deberán sopesar los beneficios y los riesgos antes de administrar esta vacuna a pacientes con un historial conocido de hipersensibilidad al látex. Se utiliza kanamicina en el proceso inicial de fabricación y se retira en fases posteriores del proceso. Los niveles de kanamicina, si los hay, son inferiores a 0,01 microgramos por dosis. No se ha establecido la seguridad de uso de Bexsero en las personas con hipersensibilidad a la kanamicina. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Uso con otras vacunas Bexsero se puede administrar de manera simultánea con cualquiera de los siguientes antígenos de vacuna, ya sea como vacunas monovalentes o combinadas: difteria, tétanos, tos ferina acelular, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielitis inactivada, hepatitis B, conjugado neumocócico heptavalente, sarampión, paperas, rubéola, varicela y conjugado meningocócico de los grupos A, C, W, Y. Los estudios clínicos demostraron que las respuestas inmunes de las vacunas habituales coadministradas no resultaron afectadas por la administración simultánea de Bexsero, según índices de respuesta de anticuerpos no inferiores a los de las vacunas habituales administradas solas. En varios estudios se dieron resultados inconsistentes en las respuestas al poliovirus inactivado tipo 2 y al serotipo neumocócico 6B conjugado y también se observaron títulos de anticuerpos inferiores al antígeno pertactina de tos ferina, sin embargo, todos estos datos no sugieren una interferencia clínica significativa. Debido a un riesgo aumentado de fiebre, dolor a la presión en el lugar de inyección, cambio en los hábitos alimentarios e irritabilidad cuando Bexsero se administra conjuntamente con las vacunas antes mencionadas, debe considerarse la vacunación por separado siempre que sea posible. El uso profiláctico de paracetamol reduce la incidencia y la gravedad de la fiebre sin afectar a la inmunogenicidad de Bexsero o de las vacunas habituales. No se ha estudiado el efecto de otros antipiréticos distintos del paracetamol en la respuesta inmune. No se ha estudiado la administración simultánea de Bexsero con otras vacunas distintas de las mencionadas anteriormente. Cuando se administra de forma simultánea con otras vacunas, Bexsero debe administrarse en zonas de inyección independientes (ver sección 4.2). **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo No hay suficientes datos clínicos disponibles de embarazos expuestos. Se desconoce el posible riesgo en embarazadas. No obstante, la vacunación no debería aplazarse en caso de riesgo evidente de exposición a una infección meningocócica. No hubo evidencias de toxicidad fetal o materna ni de efectos en el embarazo, el comportamiento materno, la fertilidad femenina o el desarrollo postnatal en un estudio en el que se administró Bexsero a conejas en dosis unas 10 veces superiores a las de los humanos basadas en el peso corporal. Lactancia No hay información disponible sobre la seguridad de la vacuna en las mujeres y sus hijos durante el periodo de lactancia. Deben sopesarse los riesgos y los beneficios antes de tomar la decisión de inmunizar durante la lactancia. No se observaron reacciones adversas en conejas vacunadas ni en sus crías durante 29 días de lactancia. Bexsero fue inmunogénico en los animales madre vacunados antes de la lactancia y se detectaron anticuerpos en las crías, aunque no se determinaron los niveles de anticuerpos presentes en la leche. Fertilidad No existen datos sobre fertilidad en humanos. No hubo efectos en la fertilidad femenina en los estudios con animales. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Bexsero sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, alguno de los efectos mencionados en la sección 4.8 "Reacciones adversas" puede afectar de forma temporal a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. **4.8. Reacciones adversas.** Resumen del perfil de seguridad Se evaluó la seguridad de Bexsero en 17 estudios, incluyendo 10 ensayos clínicos controlados aleatorizados con 10.565 sujetos (a partir de 2 meses de edad) que recibieron al menos una dosis de Bexsero. De los sujetos que recibieron Bexsero, 6.837 fueron lactantes y niños (menores de 2 años de edad), 1.051 fueron niños (de 2 a 10 años de edad) y 2.677 fueron adolescentes y adultos. De los lactantes que recibieron Bexsero como primovacunación, 3.285 recibieron una dosis de recuerdo en el segundo año de vida. En lactantes y niños (menores de 2 años) la reacción adversa local y sistémica más comúnmente observada en los ensayos clínicos fue dolor agudo a la presión y eritema en el lugar de inyección, fiebre e irritabilidad. En los estudios clínicos en lactantes vacunados a los 2, 4 y 6 meses de edad, se notificó fiebre (≥ 38 °C) en un 69% al 79% de los sujetos cuando Bexsero se coadministraba con vacunas habituales (que contienen los siguientes antígenos: conjugado neumocócico heptavalente, difteria, tétanos, tos ferina acelular, hepatitis B, poliomielitis inactivada y *Haemophilus influenzae* tipo b) frente a un 44% al 59% de los sujetos a los que se les administraron las vacunas habituales solas. Los mayores índices de uso de antipiréticos se observaron también en lactantes vacunados con Bexsero y vacunas habituales. Cuando Bexsero se administró solo, la frecuencia de aparición de fiebre fue similar a la asociada con las vacunas infantiles habituales administradas durante los ensayos clínicos. Cuando apareció la fiebre, normalmente siguió un patrón predecible, desapareciendo, en la mayoría de los casos, el día siguiente a la vacunación. En adolescentes y adultos, las reacciones adversas locales y sistémicas más frecuentemente observadas en los ensayos clínicos fueron dolor en el lugar de inyección, malestar general y cefalea. No se observó un aumento de la incidencia o la gravedad de las reacciones adversas con las dosis posteriores de la serie de vacunación. Tabla de reacciones adversas Las reacciones adversas (tras inmunización primaria o dosis de recuerdo) que se considera que pueden estar, al menos, posiblemente relacionadas con la vacunación se han clasificado por frecuencia. Frecuencias definidas como: Muy frecuentes: (≥1/10) Frecuentes: (≥1/100 a <1/10) Poco frecuentes: (≥1/1.000 a <1/100) Raras: (≥1/10.000 a <1/1.000) Muy raras: (<1/10.000) Frecuencia no conocida: (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente. Además de las notificaciones realizadas en los ensayos clínicos, se enumeran a continuación las notificaciones voluntarias de reacciones adversas recibidas a escala mundial para Bexsero desde su comercialización. Puesto que estas reacciones se notifican voluntariamente y proceden de una población con un tamaño sin determinar, no siempre es posible calcular su frecuencia de forma fiable y consecuentemente se han listado como frecuencia no conocida. **Lactantes y niños (hasta 10 años de edad)** Trastornos del sistema inmunológico Frecuencia no conocida: reacciones alérgicas (incluyendo las reacciones anafilácticas). Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes: trastornos de la alimentación. Trastornos del sistema nervioso Muy frecuentes: tendencia al sueño, llanto inusual, cefalea. Poco frecuentes: convulsiones (incluyendo convulsiones febriles). Frecuencia no conocida: episodio hipotónico-hiporrespuesta, irritación meníngea (de forma esporádica, se han notificado, poco después de la vacunación, signos de irritación meníngea tales como rigidez de nuca o fotofobia). Estos síntomas han sido de naturaleza leve y transitoria. Trastornos vasculares Poco frecuentes: palidez (rara después de la dosis de recuerdo). Raras: Síndrome de Kawasaki. Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: diarrea, vómitos (poco frecuentes después de la dosis de recuerdo). Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Muy frecuentes: erupción (niños de 12 a 23 meses de edad) (poco frecuente después de la dosis de recuerdo). Frecuentes: erupción (lactantes y niños de 2 a 10 años de edad). Poco frecuentes: eczema. Raras: urticaria. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Muy frecuentes: artralgia. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy frecuentes: fiebre (≥38 °C), dolor agudo a la presión en el lugar de la inyección (incluyendo dolor intenso en el lugar de la inyección definido como llanto cuando se mueve la extremidad en la que se administró la inyección), eritema en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, irritabilidad. Poco frecuentes: fiebre (≥40 °C). Frecuencia no conocida: reacciones en el lugar de la inyección (incluyendo hinchazón extensa de la extremidad vacunada, ampollas en el lugar de la inyección o en el área que la rodea y nódulo en el lugar de la inyección que puede permanecer durante más de un mes). **Adolescentes (desde 11 años de edad) y adultos.** Trastornos del sistema inmunológico Frecuencia no conocida: reacciones alérgicas (incluyendo las reacciones anafilácticas). Trastornos del sistema nervioso Muy frecuentes: cefalea. Frecuencia no conocida: síncope o respuestas vasovagales a la inyección, irritación meníngea (de forma esporádica, se han notificado, poco después de la vacunación, signos de irritación meníngea tales como rigidez de nuca o fotofobia). Estos síntomas han sido de naturaleza leve y transitoria. Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: náuseas. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Muy frecuentes: mialgia, artralgia. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy frecuentes: dolor agudo a la presión en el lugar de la inyección (incluyendo dolor intenso en el lugar de la inyección definido como dolor que impide realizar la actividad diaria normal), hinchazón en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, malestar general. Frecuencia no conocida: fiebre, reacciones en el lugar de la inyección (incluyendo hinchazón extensa de la extremidad vacunada, ampollas en el lugar de la inyección o en el área que la rodea y nódulo en el lugar de la inyección que puede permanecer durante más de un mes). Notificación de sospechas de reacciones adversas Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, www.notificaRAM.es. **4.9. Sobredosis.** La experiencia de sobredosis es limitada. En caso de sobredosis, se recomienda el control de las funciones vitales y el posible tratamiento de los síntomas. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: vacunas meningocócicas, código ATC: J07AH09. Mecanismo de acción La inmunización con Bexsero está pensada para estimular la producción de anticuerpos bactericidas que reconocen a los antígenos de vacuna NHBA, NadA, fHbp, y PorA P1.4 (el antígeno inmunodominante presente en el componente de OMV) y que se espera que protejan frente a la enfermedad meningocócica invasiva (IMD). Como estos antígenos se expresan de forma variada en diferentes cepas, los meningococos que los expresan en niveles suficientes son susceptibles de eliminación por los anticuerpos provocados por la vacuna. El sistema de tipificación del antígeno meningocócico (MATS) se desarrolló para relacionar perfiles de antígenos de distintas cepas de bacterias meningocócicas del grupo B con la eliminación de las cepas en el ensayo bactericida en suero con complemento humano (hSBA). Un estudio de aproximadamente 1.000 cepas aisladas diferentes de bacterias meningocócicas invasivas del grupo B durante 2007-2008 en 5 países europeos mostró que, dependiendo del país de origen, entre el 73% y el 87% de las cepas aisladas de bacterias meningocócicas del grupo B tenían un perfil de antígeno de MATS adecuado que podía ser cubierto por la vacuna. En general, el 78% (límites de confianza del 95% de 63-90%) de aproximadamente 1.000 cepas estudiadas resultó potencialmente susceptible a los anticuerpos inducidos por la vacuna. Eficacia clínica La eficacia clínica de Bexsero no se ha evaluado mediante ensayos clínicos. La eficacia de la vacuna se ha deducido demostrando la inducción de respuestas de anticuerpos bactericidas en suero a cada uno de los antígenos de la vacuna (ver sección de Inmunogenicidad). Inmunogenicidad Las respuestas de los anticuerpos bactericidas en suero a cada uno de los antígenos de vacuna NadA, fHbp, NHBA y PorA P1.4 se evaluaron mediante un grupo de cuatro cepas meningocócicas de referencia del grupo B. Se midieron los anticuerpos bactericidas frente a estas cepas mediante el ensayo bactericida en suero utilizando suero humano como fuente del complemento (hSBA). No hay datos disponibles de todas las pautas de vacunación que utilizan la cepa de referencia para NHBA. La mayoría de los estudios de inmunogenicidad primaria se realizaron como ensayos clínicos aleatorizados, controlados y multicéntricos. Se evaluó la inmunogenicidad en lactantes, niños, adolescentes y adultos. Inmunogenicidad en lactantes y niños En estudios con lactantes, los participantes recibieron tres dosis de Bexsero a los 2, 4 y 6 o 2, 3 y 4 meses de edad y una dosis de recuerdo en

el segundo año de vida, a partir de los 12 meses de edad. Se obtuvieron sueros antes de la vacunación, un mes después de la tercera vacunación (ver Tabla 2) y un mes después de la vacunación con dosis de recuerdo (ver Tabla 3). En un estudio de extensión, se evaluó la persistencia de la respuesta inmune un año después de la dosis de recuerdo (ver Tabla 3). Los niños no vacunados previamente también recibieron dos dosis en el segundo año de vida, y se midió la persistencia de los anticuerpos un año después de la segunda dosis (ver Tabla 4). También se ha documentado la inmunogenicidad tras dos dosis en otro estudio en lactantes de 6 a 8 meses de edad en el momento de la inclusión (ver Tabla 4). En un ensayo clínico se ha evaluado una pauta de dos dosis seguida de una dosis de recuerdo en lactantes de 3 a 5 meses de edad. Inmunogenicidad en lactantes de 2 a 5 meses de edad *Primovacunación con tres dosis seguida de una dosis de recuerdo* Los resultados sobre la inmunogenicidad un mes después de tres dosis de Bexsero administradas a los 2, 3, 4 y 2, 4, 6 meses de edad se resumen en la Tabla 2. Las respuestas de los anticuerpos bactericidas un mes después de la tercera vacunación frente a cepas meningocócicas de referencia fueron altas frente a los antígenos fHbp, NadA y PorA P1.4 en ambas pautas de vacunación con Bexsero. Las respuestas bactericidas frente al antígeno NHBA fueron también altas en lactantes vacunados según la pauta de 2, 4 y 6 meses, pero se observó que este antígeno era menos inmunogénico con la pauta de 2, 3 y 4 meses. No se conocen las consecuencias clínicas de la reducción de inmunogenicidad del antígeno NHBA en esta pauta.

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

| Antígeno | | Estudio V72P13<br>2, 4, 6 meses | Estudio V72P12<br>2, 3, 4 meses | Estudio V72P16<br>2, 3, 4 meses |
|---|---|---|---|---|
| **fHbp** | % seropositivo* (IC95%<br>GMT hSBA**(IC 95%) | N=1149<br>100% (99-100)<br>91 (87-95) | N=273<br>99% (97-100)<br>82 (75-91) | N=170<br>100% (98-100)<br>101 (90-113) |
| **NadA** | % seropositivo (IC 95%)<br>GMT hSBA (IC 95%) | N=1152<br>100% (99-100)<br>635 (606-665) | N=275<br>100% (99-100)<br>325 (292-362) | N=165<br>99% (97-100)<br>396 (348-450) |
| **PorA P1.4** | % seropositivo (IC 95%)<br>GMT hSBA (IC 95%) | N=1152<br>84% (82-86)<br>14 (13-15) | N=274<br>81% (76-86)<br>11 (9,14-12) | N=171<br>78% (71-84)<br>10 (8,59-12) |
| **NHBA** | % seropositivo (IC 95%)<br>GMT hSBA (IC 95%) | N=100<br>84% (75-91)<br>16 (13-21) | N=112<br>37% (28-46)<br>3,24 (2,49-4,21) | N=35<br>43% (26-61)<br>3,29 (1,85-5,83) |

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*% seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA ≥ 1:4 (frente a las cepas de referencia para los antígenos fHbp, NadA, PorA P1.4) y hSBA ≥ 1:5 (frente a la cepa de referencia para el antígeno NHBA). **GMT = media geométrica del título de anticuerpos. En el ensayo clínico de extensión, en el que se administraron dos dosis de Bexsero con un mes de diferencia en niños no vacunados, un porcentaje alto de sujetos fueron seropositivos un mes después de la segunda dosis. Además, se evaluó una respuesta inmune temprana tras la primera dosis. Los porcentajes de sujetos seropositivos (es decir, que alcanzan un hSBA de, al menos, 1:4) para las cepas oscilaron entre el 46% y el 95% un mes después de la primera dosis, y entre el 69% y el 100% un mes después de la segunda dosis (Tabla 6).

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

| Antígeno | | 35 a 47 meses de edad | 4 a 7 años de edad | 8 a 10 años de edad |
|---|---|---|---|---|
| **fHbp** | % seropositivo* (IC 95%)<br>GMT hSBA** (IC 95%) | N=98<br>100% (96,3-100)<br>107 (84-135) | N=54<br>98% (90,1-99,95)<br>76.62 (54-108) | N=34<br>100% (89,7-100)<br>52,32 (34-81) |
| **NadA** | % seropositivo (IC 95%)<br>GMT hSBA (IC 95%) | N=98<br>100% (96,3-100)<br>631 (503-792) | N=54<br>100% (93,4-100)<br>370.41 (264-519) | N=34<br>100% (89,7-100)<br>350,49 (228-540) |
| **PorA P1.4** | % seropositivo (IC 95%)<br>GMT hSBA (IC 95%) | N=98<br>100% (96,3-100)<br>34 (27-42) | N=54<br>100% (93,4-100)<br>30,99 (28-49) | N=33<br>100%(89,4-100)<br>30,75 (20-47) |
| **NHBA** | % seropositivo (IC 95%)<br>GMT hSBA (IC 95%) | N=91<br>75%(64,5-83,3)<br>12 (7,57-18) | N=52<br>69% (54,9-81,3)<br>9,33 (5,71-15) | N=34<br>76% (58,8-89,3)<br>12,35 (6,61-23) |

*% seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA ≥ 1:4 (frente a las cepas de referencia para los antígenos fHbp, NadA, PorA P1.4) y hSBA ≥ 1:5 (frente a la cepa de referencia para el antígeno NHBA). **GMT = media geométrica del título de anticuerpos. En el mismo ensayo clínico de extensión también se evaluó la persistencia de anticuerpos y la respuesta a una dosis de recuerdo en niños que recibieron la serie primaria de dos dosis a los 2 y a los 5 o a los 6 y a los 10 años de edad. Después de 24-36 meses, los porcentajes de sujetos seropositivos (es decir, que alcanzan un hSBA de al menos 1:4) disminuyeron, variando en función de las cepas desde el 21% al 74% en niños de 4 a 7 años de edad y desde el 47% al 86% en niños de 8 a 12 años de edad. La respuesta a una dosis de recuerdo administrada 24-36 meses después de la serie primaria indicó memoria inmunológica ya que los porcentajes de sujetos seropositivos variaron en función de las cepas desde el 93% al 100% en niños de 4 a 7 años de edad y desde el 96% al 100% en niños de 8 a 12 años de edad. Inmunogenicidad en adolescentes (a partir de 11 años de edad) y adultos Los adolescentes recibieron dos dosis de Bexsero con intervalos de uno, dos o seis meses entre dosis; estos datos se resumen en las Tablas 7 y 8. En los estudios con adultos, se obtuvieron datos tras dos dosis de Bexsero con un intervalo de uno o dos meses entre dosis (ver Tabla 9). Las pautas de vacunación de dos dosis administradas con un intervalo de uno o dos meses mostraron respuestas inmunes similares tanto en adultos como en adolescentes. También se observaron respuestas similares en adolescentes a los que se administraron dos dosis de Bexsero con un intervalo de seis meses.

**Tabla 7. Respuestas de anticuerpos bactericidas en suero en adolescentes un mes después de la administración de dos dosis de Bexsero según distintos esquemas de dos dosis y persistencia de anticuerpos bactericidas entre 18 y 23 meses después de la segunda dosis.**

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

*% seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA ≥ 1:4. **GMT = media geométrica del título. En el estudio con adolescentes, las respuestas bactericidas después de las dos dosis de Bexsero se estratificaron según un hSBA inicial inferior a 1:4 o igual o mayor a 1:4. Los porcentajes o índices de seroorrespuesta en sujetos con, al menos, un aumento de 4 veces el título de hSBA con respecto al inicio hasta un mes después de la segunda dosis de Bexsero se resumen en la Tabla 8. Después de la vacunación con Bexsero, un alto porcentaje de los pacientes eran seropositivos y sus títulos de hSBA aumentaron hasta 4 veces independientemente del estado previo a la vacunación.

**Tabla 8. Porcentaje de adolescentes con seroorrespuesta y aumento de los títulos bactericidas de, al menos, 4 veces un mes después de las dos dosis de Bexsero administradas según distintos esquemas de dos dosis, estratificados según los títulos previos a la vacunación.**

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

*% seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA ≥ 1:4. Los datos de persistencia de anticuerpos para el ensayo clínico en adolescentes se obtuvieron mediante un ensayo clínico de extensión de fase 3. Aproximadamente, a los 7,5 años después de la serie primaria de dos dosis, los porcentajes de sujetos con hSBA ≥ 1:4 disminuyeron, variando en función de las cepas desde el 29% al 84%. La respuesta a una dosis de recuerdo administrada 7,5 años después de la serie primaria indicó memoria inmunológica ya que los porcentajes de sujetos que alcanzaron un hSBA ≥ 1:4 en función de las cepas variaron desde el 93% al 100%. En el mismo ensayo clínico también se evaluaron los datos de persistencia de anticuerpos de un ensayo clínico inicial de fase 3 adicional en adolescentes. Aproximadamente 4 años después de la serie primaria de dos dosis, los porcentajes de sujetos con hSBA ≥ 1:5 generalmente disminuyeron del 68% - 100% después de la segunda dosis al 9% - 84%, en función de las cepas. La respuesta a una dosis de recuerdo administrada 4 años después de la serie primaria indicó memoria inmunológica ya que los porcentajes de sujetos con hSBA ≥ 1:5 variaron en función de las cepas desde el 92% al 100%.

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

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

*% seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA ≥ 1:4. **GMT = media geométrica del título de anticuerpos. No se ha evaluado la respuesta bactericida en suero al antígeno NHBA. Inmunogenicidad en poblaciones especiales *Niños y adolescentes con deficiencias del complemento, asplenia, o 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 ≥ 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 ≥ 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 ºC – 8 ºC). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Suspensión de 0,5 ml en jeringa precargada (vidrio tipo I) con émbolo (goma de bromobutilo tipo I) y tapón protector (goma tipo I o tipo II) con o sin agujas. Envases de 1 o 10 jeringas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Durante el almacenamiento, puede observarse un depósito fino blanquecino en la suspensión que contiene la jeringa precargada. Antes de su uso, la jeringa precargada debe agitarse bien para formar una suspensión homogénea. La vacuna debe inspeccionarse visualmente por si hubiera partículas o decoloración antes de la administración. En caso de que se observaran partículas extrañas y/o alteración del aspecto físico, no administre la vacuna. Si el envase contiene dos agujas de diferente longitud, elija la más adecuada para garantizar que la vacuna pueda administrarse por vía intramuscular. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** GSK Vaccines S.R.L., Via Fiorentina 1, 53100 Siena, Italia **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/12/812/001 EU/1/12/812/002 EU/1/12/812/003 EU/1/12/812/004 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 14 de enero de 2013. Fecha de la última renovación: 18 de septiembre de 2017. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 28/03/2019. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu **11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. No reembolsable por el Sistema Nacional de Salud de la Oficina de Farmacia. Bexsero suspensión inyectable, 1 dosis P.V.P. 102,07€ P.V.P. IVA 106,15€.

**Recomendaciones de vacunación frente a EMI por serogrupo B en España. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.[1,2]**

Desde el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud se acordaron recientemente las recomendaciones de vacunación frente a meningococo B que incluyen como grupos de riesgo los siguientes:

• Asplenia anatómica o disfunción esplénica grave.• Deficiencias del sistema del complemento.• Tratamiento con eculizumab.
•Trasplante de progenitores hematopoyéticos.• Padecimiento anterior de enfermedad meningocócica invasiva.• Personal de laboratorio expuesto a meningococo.• En caso de agrupaciones de casos (brotes) u otras situaciones en las que las autoridades sanitarias lo consideraren necesario.

Según la ORDEN SAN/386/2019 de 15 de abril, por la que se modifica el Calendario Oficial de Vacunaciones Sistemáticas a lo largo de la vida de las personas para la Comunidad de Castilla y León aprobó la introducción de la vacunación frente a meningitis B en los lactantes nacidos a partir del 1 de enero de 2019 que no hayan sido vacunados con anterioridad.[3]

Según la ORDEN (BOC-A-2019-126-3325) de 28 de junio de 2019, por la que se aprueba el Calendario Vacunal para todas las edades de la vida en la Comunidad Autónoma de Canarias, se dispuso la vacunación frente a la enfermedad meningocócica por serogrupo B, iniciándose a partir de la fecha de entrada en vigor de la presente Orden, a la cohorte de niños y niñas nacidos a partir del 1 de julio de 2019.[4]

**1.** Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Acceso febrero 2020. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/VacGruposRiesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf **2.** Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Preguntas y Respuestas sobre la Vacunación frente a la Meningitis. Acceso febrero 2020. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Preguntas_respuestas_Vacunacion_frente_meningitis.pdf **3.** Boletín Oficial de Castilla y León. CV BOCYL-D-25042019. Acceso febrero 2020. Disponible en: http://bocyl.jcyl.es/boletines/2019/04/25/pdf/BOCYL-D-25042019-41.pdf **4.** Boletín Oficial de Canarias. BOC-A-2019-126-3325. Acceso febrero 2020. Disponible en: http://www.gobiernodecanarias.org/boc/2019/126/001.html

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. MENVEO** polvo y solución para solución inyectable. Vacuna conjugada contra meningococo de los serogrupos A, C, W-135 e Y. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Una dosis (0,5 ml de vacuna reconstituida) contiene: (Contenido original del polvo) • Oligosacárido meningocócico del grupo A 10 microgramos Conjugado con proteína $CRM_{197}$ de *Corynebacterium diphtheriae* 16,7 a 33,3 microgramos (Contenido original de la solución) • Oligosacárido meningocócico del grupo C 5 microgramos Conjugado con proteína $CRM_{197}$ de *Corynebacterium diphtheriae* 7,1 a 12,5 microgramos • Oligosacárido meningocócico del grupo W-135 5 microgramos Conjugado con proteína $CRM_{197}$ de *Corynebacterium diphtheriae* 3,3 a 8,3 microgramos • Oligosacárido meningocócico del grupo Y 5 microgramos Conjugado con proteína $CRM_{197}$ de *Corynebacterium diphtheriae* 5,6 a 10,0 microgramos. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Polvo y solución para solución inyectable (polvo y solución inyectable). El polvo es compacto y de color blanco a blanquecino. La solución es incolora y transparente. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Menveo está indicado para la inmunización activa de niños (a partir de los 2 años), adolescentes y adultos con riesgo de exposición a *Neisseria meningitidis* de los serogrupos A, C, W-135 e Y, con el fin de prevenir la infección por enfermedades invasivas. El uso de esta vacuna se debe realizar de acuerdo con las recomendaciones oficiales. **4.2. Posología y forma de administración.** Posología *Niños (a partir de los 2 años), adolescentes y adultos* Menveo se debe administrar en una dosis única (0,5 ml). Para garantizar la presencia de concentraciones de anticuerpos óptimas contra todos los serogrupos cubiertos por la vacuna, el calendario de vacunación primaria con Menveo debe finalizar un mes antes de que comience el riesgo de exposición a los serogrupos A, C, W-135 e Y de *Neisseria meningitidis*. Se han observado anticuerpos bactericidas (hSBA ≥ 1:8) en al menos un 64% de los sujetos 1 semana después de la vacunación (ver sección 5.1 para consultar los datos sobre inmunogenicidad para cada uno de los serogrupos). *Personas de edad avanzada* Los datos disponibles para los sujetos con edades entre los 56-65 años son limitados y no existen en el caso de personas mayores de 65 años. *Dosis de refuerzo* Existen datos de persistencia de anticuerpos a largo plazo hasta 5 años después de la vacunación con Menveo (ver secciones 4.4 y 5.1). Menveo se puede administrar como dosis de refuerzo a sujetos que han recibido anteriormente vacunación primaria con Menveo, otras vacunas conjugadas frente al meningococo o la vacuna polisacárida no conjugada frente al meningococo. La necesidad y el momento de una dosis de refuerzo en sujetos vacunados anteriormente con Menveo se definirá de acuerdo con las recomendaciones de cada país. *Población pediátrica (menores de 2 años de edad)* No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Menveo en niños menores de 2 años de edad. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.1, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica. Forma de administración Menveo se administra como inyección intramuscular, preferentemente en el músculo deltoides. No se debe administrar por vía intravenosa, subcutánea o intradérmica. Es necesario realizar la inyección en lugares diferentes en el caso de que se administre más de una vacuna al mismo tiempo. Para consultar las instrucciones de preparación y reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6. **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, o el toxoide diftérico ($CRM_{197}$), o una reacción potencialmente mortal tras la administración previa de una vacuna que contenga componentes similares (ver sección 4.4). Como ocurre con otras vacunas, la administración de Menveo ha de posponerse en personas que padezcan una enfermedad febril grave. La presencia de una infección leve no supone una contraindicación. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Antes de la inyección de cualquier vacuna, la persona responsable de la administración debe tomar todas las precauciones conocidas para la prevención de reacciones alérgicas o de otro tipo, entre las que se incluye un historial clínico y un estado de salud actualizado completos. Como con todas las vacunas inyectables, deben estar siempre disponibles de inmediato un tratamiento médico y una supervisión adecuados en caso de que ocurra una reacción anafiláctica rara 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 Reacciones adversas). Es importante contar con los procedimientos necesarios para evitar que el paciente se lesione a causa de un desfallecimiento. Menveo no se debe administrar por vía intravenosa bajo ninguna circunstancia. Menveo no ofrece protección contra infecciones causadas por cualquiera de los otros serogrupos de *N. meningitidis* no incluidos en la vacuna. Al igual que sucede con cualquier vacuna, puede que no se produzca una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados (ver sección 5.1). Los estudios con Menveo han mostrado una disminución de los títulos de anticuerpos bactericidas en suero frente al serogrupo A al usar el complemento humano en el ensayo (hSBA) (ver sección 5.1). Se desconoce la importancia clínica de la disminución de los títulos humorales hSBA frente al serogrupo A. Si se espera que un sujeto esté en riesgo particular de exposición a MenA y recibió una dosis de Menveo aproximadamente más de un año antes, se puede considerar la administración de una dosis de refuerzo. No existen datos sobre la aplicabilidad de la vacuna en el tratamiento profiláctico después de la exposición. En sujetos inmunodeprimidos, la vacunación puede no producir una respuesta de anticuerpos protectora adecuada. A pesar de que la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no supone una contraindicación, Menveo no ha sido evaluado de forma específica en sujetos inmunodeprimidos. Las personas con deficiencias de complemento o con asplenia funcional o anatómica podrían no mostrar una respuesta inmunitaria a vacunas conjugadas frente al meningococo de los serogrupos A, C, W-135 e Y. Los sujetos con deficiencias del complemento hereditarias (por ejemplo, deficiencias de C3 o C5) y los sujetos que están recibiendo tratamientos que inhiben la activación del complemento terminal (por ejemplo, eculizumab) tienen un mayor riesgo de enfermedad invasiva causada por *Neisseria meningitidis* de los grupos A, C, W-135 e Y, incluso aunque desarrollen anticuerpos después de la vacunación con Menveo. Debido al riesgo de hematoma, Menveo no ha sido evaluado en personas con trombocitopenia, trastornos hemorrágicos o que se encuentran bajo tratamiento con anticoagulantes. La relación riesgo-beneficio para personas en riesgo de hematoma tras una inyección intramuscular ha de ser evaluada por profesionales sanitarios. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Menveo se puede administrar de forma concomitante con cualquiera de las siguientes vacunas: hepatitis A y B monovalente y combinada, fiebre amarilla, fiebre tifoidea (polisacárido Vi), encefalitis japonesa, rabia y meningococo del grupo B (Bexsero). En adolescentes (de 11 a 18 años de edad), Menveo ha sido evaluado en dos estudios de coadministración con la vacuna Tdap (tétanos, difteria reducida y tos ferina acelular) adsorbida sola o en combinación con la vacuna recombinante cuadrivalente contra el virus de papiloma humano (VPH) (tipos 6, 11, 16 y 18), las cuales toleran dicha coadministración. No existieron indicios de un aumento de frecuencia de la reactogenicidad o de cambio en el perfil de seguridad de las vacunas en ninguno de los estudios. Las respuestas humorales a Menveo o a los componentes de las vacunas contra la difteria, el tétanos o el VPH no se vieron afectadas de manera negativa por la coadministración. La administración de Menveo un mes después de la Tdap dio como resultado respuestas séricas al serogrupo W-135 considerablemente inferiores. Dado que no se produjo ningún efecto directo en la tasa de seroprotección, en este momento se desconocen las consecuencias clínicas. Hubo indicios de cierta supresión de la respuesta humoral a dos de los tres antígenos de tos ferina. Se desconoce la relevancia clínica de dicha observación. Tras la vacunación, más del 97% de los sujetos mostraba títulos de tos ferina detectables frente a los tres antígenos de tos ferina. Para niños de 2 a 10 años de edad, no existen datos disponibles para evaluar la seguridad y la inmunogenicidad de otras vacunas infantiles cuando se administran de forma concomitante con Menveo. La administración concomitante de Menveo y otras vacunas, aparte de las nombradas anteriormente, no ha sido estudiada. Las vacunas concomitantes han de ser administradas siempre en distintos lugares de inyección y, preferiblemente, en miembros opuestos. Debería comprobarse si las reacciones adversas podrían verse intensificadas por la coadministración. Si el receptor de una vacuna se está sometiendo a un tratamiento inmunodepresor, podría darse una disminución de la respuesta inmunitaria. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.** No existen suficientes datos clínicos disponibles sobre la exposición durante la gestación. Según estudios no-clínicos, Menveo no tuvo efectos perjudiciales directos o indirectos en lo que respecta al embarazo, al desarrollo embrionario / fetal, al parto o al desarrollo postnatal. Teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* de los serogrupos A, C, W-135 e Y, el embarazo no debería impedir la vacunación en el caso de que el riesgo de exposición esté claramente definido. A pesar de que los datos clínicos disponibles sobre el uso de Menveo durante la lactancia son insuficientes, es poco probable que los anticuerpos excretados en la leche pudieran ser dañinos para el lactante. Por ello, es posible el uso de Menveo durante la lactancia. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se ha llevado a cabo ningún estudio relativo a los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se han descrito pocos casos de mareos tras la vacunación. Esto podría afectar de forma temporal a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. **4.8. Reacciones adversas.** Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad en función de la frecuencia. Las frecuencias se definen de esta manera: Muy frecuentes: (≥ 1/10) Frecuentes: (≥ 1/100 a < 1/10) Poco frecuentes: (≥ 1/1.000 a < 1/100) Raras: (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) Muy raras: (< 1/10.000) Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) **Reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos** Niños de 2 a 10 años de edad En total 3.464 sujetos de entre 2 y 10 años fueron expuestos a Menveo en ensayos clínicos ya finalizados. La caracterización del perfil de seguridad de Menveo en niños de 2 a 10 años de edad se basa en datos procedentes de cuatro ensayos clínicos en los cuales 3.181 sujetos recibieron Menveo. Las reacciones adversas más frecuentes durante los ensayos clínicos normalmente persistieron durante uno o dos días y no fueron graves. Las reacciones adversas fueron: Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Frecuentes: trastornos de la alimentación. Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: somnolencia, cefalea. Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: erupción cutánea. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Frecuentes: mialgia, artralgia. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Muy frecuentes: irritabilidad, malestar general, dolor en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, (≤ 50 mm), induración en el lugar de la inyección (≤ 50 mm). Frecuentes: eritema en el lugar de la inyección (>50mm), induración en el lugar de la inyección (>50mm), escalofríos, fiebre ≥ 38°C. Poco frecuentes: prurito en el lugar de la inyección. Sujetos de entre 11 y 65 años de edad La caracterización del perfil de seguridad de Menveo en adolescentes y adultos se basa en datos procedentes de cinco ensayos clínicos aleatorizados y controlados en los que participaron 6.401 sujetos (de 11 a 65 años de edad) a los que se administró Menveo. Del total de vacunados, el 58,9%, 16,4%, 21,3% y 3,4% se encontraban en los grupos de 11-18, 19-34, 35-55 y 56-65 años, respectivamente. Los dos estudios primarios de seguridad fueron ensayos aleatorizados y comparativos con tratamiento activo que involucraron a participantes de entre 11 y 55 años (N=2.663) y de entre 19 y 55 años (N=1.606), respectivamente. La incidencia y gravedad de cualquier reacción, ya fuera local, sistémica o de otro tipo, fueron, generalmente, similares en todos los grupos de Menveo de todos los estudios y dentro de los grupos de adolescentes y adultos. El perfil de reactogenicidad y la frecuencia de acontecimientos adversos en los sujetos de entre 56 y 65 años a los que se administró Menveo (N=216) fueron parecidos a los observados en los sujetos vacunados con Menveo de entre 11 y 55 años. Las reacciones adversas locales y sistémicas más comunes observadas en los ensayos clínicos fueron el dolor en el lugar de la inyección y la cefalea. La lista que se incluye a continuación indica las reacciones adversas referidas en tres ensayos clínicos fundamentales y en dos de apoyo, organizadas según la clase de órgano o sistema. En general, los efectos secundarios más frecuentes que se describieron durante los ensayos clínicos duraron de uno a dos días y no fueron graves. Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: cefalea. Poco frecuentes: mareos. Trastornos gastrointestinales: Muy frecuentes: náusea. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: erupción cutánea. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Muy frecuentes: mialgia Frecuentes: artralgia. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Muy frecuentes: dolor, eritema (≤ 50 mm) o induración (≤ 50 mm) en el lugar de la inyección y malestar general. Frecuentes: eritema (> 50 mm) o induración (> 50 mm) en el lugar de la inyección, fiebre ≥ 38°C y escalofríos. Poco frecuentes: prurito en la zona de inyección. En el grupo de adolescentes, la seguridad y tolerabilidad de la vacuna se mostraron favorables en relación con la Tdap y no cambiaron de forma sustancial con la administración concomitante o secuencial de otras vacunas. **Experiencia tras la comercialización** *(todos los grupos de edades)* Trastornos del sistema inmunológico: Frecuencia no conocida: hipersensibilidad, incluida la anafilaxia. Trastornos del sistema nervioso: Frecuencia no conocida: convulsión tónica, convulsión febril, síncope. Trastornos del oído y del laberinto: Frecuencia no conocida: vértigo. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuencia no conocida: celulitis en la zona de inyección, hinchazón en la zona de inyección, incluida la hinchazón extensa del miembro inyectado. Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, www.notificaRAM.es. **4.9. Sobredosis.** No se han notificado casos de sobredosis. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: vacunas meningocócicas; código ATC: J07AH08. Inmunogenicidad La eficacia de Menveo se ha calculado mediante la medición de la producción de anticuerpos anticapsulares específicos para cada serogrupo con actividad bactericida. Se calculó la actividad bactericida sérica (SBA, por sus siglas en inglés) mediante el uso de suero humano como fuente de complemento exógeno (hSBA). El hSBA fue el correlato original de la protección frente a la enfermedad meningocócica. Se evaluó la inmunogenicidad en ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos y comparativos con tratamiento activo en los que participaron niños (de 2 a 10 años), adolescentes (11-18 años), adultos (19-55 años) y adultos de mayor edad (56-65 años). Inmunogenicidad en niños de 2 a 10 años En el estudio fundamental V59P20, se comparó la inmunogenicidad de Menveo con ACWY-D. Se vacunó a 1.170 niños con Menveo y 1.161 recibieron la vacuna comparadora en las poblaciones por protocolo. En dos estudios de apoyo, V59P8 y V59P10, se comparó la inmunogenicidad de Menveo con la de ACWY-PS. En el estudio fundamental V59P20, aleatorizado, con enmascaramiento del observador, en el que los participantes fueron estratificados por edad (de 2 a 5 años y de 6 a 10 años), se comparó la inmunogenicidad de una dosis única de Menveo un mes después de la vacunación con una dosis única de ACWY-D. Los resultados sobre la inmunogenicidad un mes después de la vacunación con Menveo entre los sujetos de 2 a 5 años y de 6 a 10 años se resumen a continuación en la Tabla 1

**Tabla 1: Respuestas de anticuerpos séricos bactericidas un mes después de la vacunación con Menveo en los sujetos de 2 a 5 años y de 6 a 10 años de edad.**

| Serogrupo | 2-5 años | | 6-10 años | |
|---|---|---|---|---|
| | hSBA ≥ 1:8 (95% IC) | hSBA GMTs (95% IC) | hSBA ≥ 1:8 (95% IC) | hSBA GMTs (95% IC) |
| A | N = 606 | N = 606 | N = 551 | N = 551 |
| | 72% (68, 75) | 26 (22, 30) | 77% (74, 81) | 35 (29, 42) |
| C | N = 607 | N = 607 | N = 554 | N = 554 |
| | 68% (64, 72) | 18 (15, 20) | 77% (73, 80) | 36 (29, 45) |
| W-135 | N = 594 | N = 594 | N = 542 | N = 542 |
| | 90% (87, 92) | 43 (38, 50) | 91% (88, 93) | 61 (52, 72) |
| Y | N = 593 | N = 593 | N = 545 | N = 545 |
| | 76% (72, 79) | 24 (20, 28) | 79% (76, 83) | 34 (28, 41) |

En otro estudio aleatorizado, con enmascaramiento del observador (V59P8), niños estadounidenses fueron vacunados con una única dosis de Menveo (N=284) o de ACWY-PS (N=285). En los niños de 2 a 10 años de edad, así como en cada estrato de edad (2-5 y 6-10 años), la respuesta inmunitaria determinada a través del porcentaje de sujetos con respuesta sérica, hSBA ≥ 1:8 y las GMTs no solamente fue no inferior con respecto a la vacuna comparadora ACWY-PS, sino que todas fueron estadísticamente superiores al comparador para todos los serogrupos y todas las determinaciones inmunitarias un mes después de la vacunación. Un año después de la vacunación, Menveo continuó siendo estadísticamente superior a ACWY-PS para los serogrupos A, W-135 e Y, estimado a través del porcentaje de sujetos con hSBA ≥ 1:8 y GMTs. Menveo mostró no-inferioridad en estos criterios de valoración para el serogrupo C (Tabla 2). Se desconoce la relevancia clínica de las respuestas inmunitarias superiores después de la vacunación.

**Tabla 2: Inmunogenicidad de una dosis de Menveo o ACWY-PS en sujetos de 2 a 10 años de edad, determinada al mes y doce meses tras la vacunación.**

| Serogrupo | 1 mes tras la vacunación | | | | 12 meses tras la vacunación | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | hSBA ≥ 1:8 (95% IC) | | hSBA GMTs (95% IC) | | hSBA ≥ 1:8 (95% IC) | | hSBA GMTs (95% IC) | |
| | Menveo | ACWY-PS | Menveo | ACWY-PS | Menveo | ACWY-PS | Menveo | ACWY-PS |
| A | N = 280 | N = 281 | N = 280 | N = 281 | N = 253 | N = 238 | N = 253 | N = 238 |
| | 79% (74, 84) | 37% (31, 43) | 36 (30, 44) | 6,31 (5,21; 7,64) | 23% (18, 29) | 13% (9, 18) | 3,88 (3,39; 4,44) | 3 (2,61; 3,44) |
| C | N = 281 | N = 283 | N = 281 | N = 283 | N = 252 | N = 240 | N = 252 | N = 240 |
| | 73% (68, 78) | 54% (48, 60) | 26 (21, 34) | 15 (12, 20) | 53% (47, 59) | 44% (38, 51) | 11 (8,64; 13) | 9,02 (7,23; 11) |
| W-135 | N = 279 | N = 282 | N = 279 | N = 282 | N = 249 | N = 237 | N = 249 | N = 237 |
| | 92% (88, 95) | 66% (60, 71) | 60 (50, 71) | 14 (12, 17) | 90% (86, 94) | 45% (38, 51) | 42 (35, 50) | 7,57 (6,33; 9,07) |
| Y | N = 280 | N = 282 | N = 280 | N = 282 | N = 250 | N = 239 | N = 250 | N = 239 |
| | 88% (83, 91) | 53% (47, 59) | 54 (44, 66) | 11 (9,29; 14) | 77% (71, 82) | 32% (26, 38) | 27 (22, 33) | 5,29 (4,34; 6,45) |

En un estudio (V59P10) aleatorizado, con enmascaramiento del observador, realizado en Argentina, los niños fueron vacunados con una única dosis de Menveo (N=949) o ACWY-PS (N=551). La inmunogenicidad fue evaluada en un subconjunto de 150 sujetos en cada grupo de la vacuna. La respuesta inmunitaria observada en los niños de 2 a 10 años de edad fue muy similar a la observada en el estudio V59P8 mostrado anteriormente: la respuesta inmunitaria a Menveo 1 mes después de la vacunación, estimada a través del porcentaje de sujetos con respuesta sérica, hSBA≥ 1:8 y GMTs, fue no-inferior en comparación con ACWY-PS. Se realizó un estudio aleatorizado, con enmascaramiento del observador (V59P7) en niños de 12 a 59 meses de edad en Finlandia y Polonia. Un total de 199 sujetos de 2 a 5 años de edad fueron incluidos en el grupo de la población de inmunogenicidad de Menveo por protocolo y 81 sujetos de 3 a 5 años de edad fueron incluidos en el grupo de ACWY-PS. Un mes después de la primera vacunación, los porcentajes de sujetos con hSBA ≥ 1:8 fueron consistentemente superiores en el grupo de Menveo para los cuatro serogrupos (63% frente al 39%, 46% frente al 39%, 78% frente al 59%, y 65% frente al 57% para Menveo en comparación con ACWY-PS para los serogrupos A, C, W-135, e Y, respectivamente). En un estudio aleatorizado, con enmascaramiento del observador (V59_57), realizado en Estados Unidos, se comparó la inmunogenicidad de una serie de 2 dosis y una dosis única en niños de 2 a 5 años y de 6 a 10 años de edad (N=715). Al inicio del estudio, el porcentaje de sujetos con hSBA ≥ 1:8 en los dos estratos de edad era del 1%-5% para el serogrupo A, del 13%-28% para el serogrupo C, del 42%-64% para el serogrupo W-135 y del 6%-19% para el serogrupo Y. Un mes después de la última vacunación, el porcentaje de sujetos con hSBA ≥ 1:8 en el grupo con 2 dosis y en el grupo con una dosis única en los dos estratos de edad era el siguiente: 90%-95% frente a 76%–80% para el serogrupo A, 98%-99% frente a 76%-87% para el serogrupo C, 99% frente a 93%-96% para el serogrupo W-135 y 96% frente a 65%-69% para el serogrupo Y. Las GMTs fueron más elevadas en el grupo con 2 dosis que el grupo con una dosis única 1 mes después de la vacunación en ambos estratos de edad; no obstante, esta diferencia fue menos pronunciada en el estrato de mayor edad. Un año después de la vacunación, los porcentajes de sujetos con hSBA ≥ 1:8 tras la serie de 2 dosis y la dosis única fueron más bajos que 1 mes después de la vacunación (30% después de la serie de 2 dosis, 11%-20% después de la dosis única para el serogrupo A; 61%-81% y 41%-55% para el serogrupo C; 92%-94% y 90%-91% para el serogrupo W-135; 67%-75% y 57%-65% para el serogrupo Y). Las diferencias entre las GMTs de hSBA del grupo con 2 dosis y las del grupo con una dosis única 1 año después de la vacunación fueron inferiores a las observadas 1 mes después de la vacunación. Se desconoce el beneficio clínico de una serie de vacunación de 2 dosis en los niños de 2 a 10 años de edad. *Persistencia de la respuesta inmunitaria y respuesta a la dosis de refuerzo en niños de 2 a 10 años de edad* La persistencia de anticuerpos a los 5 años de la vacunación primaria se evaluó en el estudio V59P20E1, que fue una ampliación del estudio V59P20. Se observó persistencia de anticuerpos frente a los serogrupos C, W-135 e Y; los porcentajes de sujetos con hSBA ≥ 1:8 fueron del 32% y el 56% frente al serogrupo C en los sujetos de 2-5 y 6-10 años de edad, respectivamente, del 74% y el 80% frente al serogrupo W-135 y del 48% y el 53% frente al serogrupo Y. Las GMTs fueron, respectivamente, de 6,5 y 12 para el serogrupo C, de 19 y 26 para el serogrupo W-135 y de 8,13 y 10 para el serogrupo Y. En lo que respecta al serogrupo A, el 14% y el 22% de los sujetos de 2-5 y 6-10 años de edad, respectivamente, presentaron un hSBA ≥ 1:8 (GMTs de 2,95 y 3,73). Los niños también recibieron una dosis de refuerzo de Menveo 5 años después de la vacunación primaria con una dosis única. Todos los sujetos de ambos grupos de edades presentaron un hSBA ≥ 1:8 en todos los serogrupos, con títulos de anticuerpos varias veces superiores a los observados tras la vacunación primaria (Tabla 3).

**Tabla 3: Persistencia de respuestas inmunitarias 5 años después de la vacunación primaria con Menveo y de respuestas inmunitarias 1 mes después de una dosis de refuerzo entre sujetos de 2 a 5 años y de 6 a 10 años de edad en el momento de la vacunación primaria.**

| Serogrupo | 2-5 años | | | | 6-10 años | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Persistencia a los 5 años | | 1 mes después de la dosis de refuerzo | | Persistencia a los 5 años | | 1 mes después de la dosis de refuerzo | |
| | hSBA ≥ 1:8 (95% I C) | GMTs de hSBA (95% IC) | hSBA ≥ 1:8 (95% IC) | GMTs de hSBA (95% IC) | hSBA ≥ 1:8 (95% IC) | GMTs de hSBA (95% IC) | hSB A ≥ 1:8 (95% IC) | GMTs de hSBA (95% IC) |
| A | N = 96 | N = 96 | N = 95 | N = 95 | N = 64 | N = 64 | N = 60 | N = 60 |
| | 14% (7, 22) | 2,95 (2,42; 3,61) | 100% (96, 100) | 361 (299, 436) | 22% (13, 34) | 3,73 (2,74; 5,06) | 100% (94, 100) | 350 (265, 463) |
| C | N = 96 | N = 96 | N = 94 | N = 94 | N = 64 | N = 64 | N = 60 | N = 60 |
| | 32% (23, 43) | 6,5 (4,75; 8,9) | 100% (96, 100) | 498 (406, 610) | 56% (43, 69) | 12 (7,72;19) | 100% (94, 100) | 712 (490, 1.036) |
| W-135 | N = 96 | N = 96 | N = 95 | N = 95 | N = 64 | N = 64 | N = 60 | N = 60 |
| | 74% (64, 82) | 19 (14, 25) | 100% (96, 100) | 1.534 (1.255, 1.873) | 80% (68, 89) | 26 (18, 38) | 100% (94, 100) | 1.556 (1.083, 2.237) |
| Y | N = 96 | N = 96 | N = 94 | N = 94 | N = 64 | N = 64 | N = 59 | N = 59 |
| | 48% (38, 58) | 8,13 (6,11; 11) | 100% (96, 100) | 1.693 (1.360, 2.107) | 53% (40, 66) | 10 (6,51; 16) | 100% (94, 100) | 1.442 (1.050, 1.979) |

Inmunogenicidad en sujetos de 11 años de edad y mayores Durante el estudio fundamental (V59P13), se administró a los adolescentes o adultos una dosis de Menveo (N=2.649) o la vacuna ACWY-D para la comparación (N=875). Se obtuvieron sueros tanto antes como 1 mes después de la vacunación. En otro estudio (V59P6) realizado en 524 adolescentes, se comparó la inmunogenicidad de Menveo con la de la vacuna ACWY-PS. Inmunogenicidad en adolescentes En la población de 11 a 18 años del estudio fundamental, V59P13, se realizó una comparación de la inmunogenicidad de una sola dosis de Menveo un mes después de la vacunación con ACWY-D. En la Tabla 4 se muestra un resumen de los resultados de inmunogenicidad tras un mes desde la aplicación de Menveo.

**Tabla 4: Respuestas de anticuerpos séricos bactericidas un mes después de la vacunación con Menveo en sujetos de 11-18 años.**

| Serogrupo | N | GMT (95% IC) | hSBA ≥ 1:8 (95% IC) |
|---|---|---|---|
| A | 1.075 | 29 (24, 35) | 75% (73, 78) |
| C | 1.396 | 50 (39, 65) | 85% (83, 87) |
| W-135 | 1.024 | 87 (74, 102) | 96% (95, 97) |
| Y | 1.036 | 51 (42, 61) | 88% (85, 90) |

En el subconjunto de sujetos con edades comprendidas entre los 11 y los 18 que se mostraron seronegativos al inicio del estudio (hSBA < 1:4), la proporción de personas que alcanzaron un hSBA ≥ 1:8 después de una dosis de Menveo fue la siguiente: serogrupo A 75% (780/1.039); serogrupo C 80% (735/923); serogrupo W-135 94% (570/609); serogrupo Y 81% (510/630). En el estudio de no inferioridad, V59P6, se analizó la inmunogenicidad en un grupo de adolescentes de entre 11 y 17 años, que habían sido aleatorizados para recibir Menveo o ACWY-PS. Se demostró que Menveo no era inferior a la vacuna ACWY-PS para los cuatro serogrupos (A, C, W-135 e Y) de acuerdo con la respuesta al suero, las proporciones que consiguieron hSBA ≥ 1:8 y (GMT).

**Tabla 5: Inmunogenicidad de una dosis de Menveo o ACWY-PS en adolescentes según el cálculo realizado un mes después de la vacunación.**

| Serogrupo | hSBA ≥ 1:8 (95% IC) | | GMTs de hSBA (95% IC) | |
|---|---|---|---|---|
| | Menveo | ACWY-PS | Menveo | ACWY-PS |
| A | N = 140 | N = 149 | N = 140 | N = 149 |
| | 81% (74, 87) | 41% (33, 49) | 33 (25, 44) | 7,31 (5,64; 9,47) |
| C | N = 140 | N = 147 | N = 140 | N = 147 |
| | 84% (77, 90) | 61% (53, 69) | 59 (39, 89) | 28 (19, 41) |
| W-135 | N = 138 | N = 141 | N= 138 | N = 141 |
| | 91% (84, 95) | 84% (77, 89) | 48 (37, 62) | 28 (22, 36) |
| Y | N = 139 | N = 147 | N = 139 | N = 147 |
| | 95% (90, 98) | 82% (75, 88) | 92 (68, 124) | 35 (27, 47) |

Trascurrido un año tras la vacunación en estos mismos sujetos, comparados con la ACWY-PS, una proporción más alta de vacunados con Menveo presentó hSBA ≥1:8 para los serogrupos C, W-135, e Y, con resultados comparables en el caso del serogrupo A. Se observaron hallazgos similares en la comparación de las GMTs de hSBA. *Persistencia de la respuesta inmunitaria y respuesta a la dosis de refuerzo en adolescentes* En el estudio V59P13E1 se evaluó la persistencia de respuestas inmunitarias frente a los serogrupos A, C, W-135 e Y a los 21 meses, 3 años y 5 años de la vacunación primaria entre sujetos con edades comprendidas entre los 11 y los 18 años en el momento de la vacunación. El porcentaje de sujetos con un hSBA ≥ 1:8 se mantuvo constante frente a los serogrupos C, W-135 e Y entre los 21 meses y los 5 años siguientes a la vacunación en el grupo con Menveo, y disminuyó ligeramente con el tiempo frente al serogrupo A (Tabla 6). A los 5 años de la vacunación primaria, el porcentaje de sujetos con un hSBA ≥ 1:8 era significativamente más alto en el grupo con Menveo que en el grupo de referencia sin vacunación previa frente a los cuatro serogrupos.

**Tabla 6: Persistencia de respuestas inmunitarias aproximadamente 21 meses, 3 años y 5 años después de la vacunación con Menveo (los sujetos tenían entre 11 y 18 años de edad en el momento de la vacunación).**

| Serogrupo | Punto temporal | Porcentajes de sujetos con hSBA ≥ 1:8 | GMTs de hSBA |
|---|---|---|---|
| | | Menveo | Menveo |
| A | | N=100 | N=100 |
| | 21 meses | 45 (35, 55) | 6,57 (4,77-9,05) |
| | 3 años | 38 (28, 48) | 5,63 (3,97-7,99) |
| | 5 años | 35 (26, 45) | 4,43 (3,13-6,26) |
| C | | N=100 | N=100 |
| | 21 meses | 61 (51, 71) | 11 (8,12-15) |
| | 3 años | 68 (58, 77) | 16 (11-25) |
| | 5 años | 64 (54, 73) | 14 (8,83-24) |
| W-135 | | N=99 | N=99 |
| | 21 meses | 86 (77, 92) | 18 (14-25) |
| | 3 años | 85 (76, 91) | 31 (21-46) |
| | 5 años | 85 (76, 91) | 32 (21-47) |
| Y | | N=100 | N=100 |
| | 21 meses | 71 (61, 80) | 14 (10-19) |
| | 3 años | 69 (59, 78) | 14 (9,68-20) |
| | 5 años | 67 (57, 76) | 13 (8,8-20) |

Se administró una dosis de refuerzo de Menveo 3 años después de la vacunación primaria con Menveo o ACWY-D. Ambos grupos mostraron una respuesta consistente a la dosis de refuerzo de Menveo un mes después de la vacunación (el 100% de los sujetos presentó un hSBA ≥ 1:8 en todos los serogrupos) y dicha respuesta persistió en gran medida durante los 2 años siguientes a la dosis de refuerzo en el caso de los serogrupos C, W-135 e Y (entre un 87% y un 100% de los sujetos presentó un hSBA ≥ 1:8 en todos los serogrupos). Se observó un pequeño descenso en los porcentajes de sujetos con un hSBA ≥ 1:8 frente al serogrupo A, aunque dichos porcentajes siguieron siendo elevados (entre un 77% y un 79%). Las GMTs disminuyeron con el tiempo conforme a lo esperado, pero siguieron siendo entre 2 y 8 veces mayores que los valores anteriores a la dosis de refuerzo (Tabla 8). En el estudio V59P6E1, el porcentaje de receptores de Menveo con un hSBA ≥ 1:8 un año después de la vacunación siguió siendo significativamente mayor que el de los receptores de ACWY-PS frente a los serogrupos C, W-135 e Y, y similar entre los dos grupos del estudio frente al serogrupo A. Las GMTs de hSBA para los serogrupos W-135 e Y fueron más elevadas entre los receptores de Menveo. A los 5 años de la vacunación, el porcentaje de receptores de Menveo con un hSBA ≥ 1:8 siguió siendo significativamente mayor que el de los receptores de ACWY-PS para los serogrupos C e Y. En el caso de los serogrupos W-135 e Y, se observaron GMTs de hSBA más elevadas (Tabla 7).

**Tabla 7: Persistencia de respuestas inmunitarias aproximadamente 12 meses y 5 años después de la vacunación con Menveo y ACWY-PS (los sujetos tenían entre 11 y 18 años de edad en el momento de la vacunación).**

| Serogrupo | Punto temporal | Porcentajes de sujetos con hSBA ≥ 1:8 | | | GMTs de hSBA | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Menveo | ACWY-PS | Valor de *p* Menveo frente a ACWY- PS | Menveo | ACWY-PS | Valor de *p* Menveo frente a ACWY- PS |
| A | | N=50 | N=50 | | N=50 | N=50 | |
| | 12 meses | 41% (27, 56) | 43% (28, 59) | 0,73 | 5,19 (3,34; 8,09) | 6,19 (3,96; 9,66) | 0,54 |
| | 5 años | 30% (18, 45) | 44% (30, 59) | 0,15 | 5,38 (3,29; 8,78) | 7,75 (4,83; 12) | 0,24 |
| C | | N=50 | N=50 | | N=50 | N=50 | |
| | 12 meses | 82% (68, 91) | 52% (37, 68) | < 0,001 | 29 (15, 57) | 17 (8,55; 33) | 0,22 |
| | 5 años | 76% (62, 87) | 62% (47, 75) | 0,042 | 21 (12, 37) | 20 (12, 35) | 0,92 |
| W-135 | | N=50 | N=50 | | N=50 | N=50 | |
| | 12 meses | 92% (80, 98) | 52% (37, 68) | < 0,001 | 41 (26, 64) | 10 (6,41; 16) | < 0,001 |
| | 5 años | 72% (58, 84) | 56% (41, 70) | 0,093 | 30 (18, 52) | 13 (7,65; 22) | 0,012 |
| Y | | N=50 | N=50 | | N=50 | N=50 | |
| | 12 meses | 78% (63, 88) | 50% (35, 65) | 0,001 | 34 (20, 57) | 9,28 (5,5; 16) | < 0,001 |
| | 5 años | 76% (62, 87) | 50% (36, 64) | 0,002 | 30 (18, 49) | 8,25 (5,03; 14) | < 0,001 |

Se administró una dosis de refuerzo de Menveo 5 años después de la vacunación primaria con Menveo o ACWY-PS. Siete días después de la dosis de refuerzo, entre el 98% y el 100% de los sujetos que habían recibido Menveo anteriormente y entre el 73% y el 84% de los sujetos que habían recibido ACWY-PS alcanzaron un hSBA ≥ 1:8 frente a los serogrupos A, C, W-135 e Y. Un mes después de la vacunación, los porcentajes de sujetos con un hSBA ≥ 1:8 eran de entre el 98% y el 100% y de entre el 84% y el 96%, respectivamente. También se observó un aumento significativo de las GMTs de hSBA frente a los cuatro serogrupos a los 7 y a los 28 días de la dosis de refuerzo (Tabla 8).

**Tabla 8: Respuesta a la dosis de refuerzo: respuestas de anticuerpos bactericidas a la dosis de refuerzo de Menveo administrada a los 3 o 5 años de la vacunación primaria con Menveo o ACWY-PS en sujetos con edades comprendidas entre los 11 y los 17 años.**

| Serogrupo | Punto temporal | Porcentajes de sujetos con hSBA ≥ 1:8 | | | GMTs de hSBA | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | V59P13E1 (3 años después de la vacunación) | | V59P6E1 (5 años después de la vacunación) | V59P13E1 (3 años después de la vacunación) | | V59P6E1 (5 años después de la vacunación) |
| | | Menveo | Menveo | ACWY-PS | Menveo | Menveo | ACWY-PS |
| A | | N=42 | N=49 | N=49 | N=42 | N=49 | N=49 |
| | Antes de la dosis de refuerzo | 21% (10, 37) | 29% (17, 43) | 43% (29, 58) | 2,69 (1,68; 4,31) | 5,16 (3,46; 7,7) | 7,31 (4,94; 11) |
| | 7 días | - | 100% (93, 100) | 73% (59, 85) | - | 1059 (585, 1917) | 45 (25, 80) |
| | 28 días | 100% (92, 100) | 98% (89, 100) | 94% (83, 99) | 326 (215, 494) | 819 (514, 1305) | 147 (94, 232) |
| | 2 años | 79% (63, 90) | - | - | 22 (12, 41) | - | - |
| C | | N=42 | N=49 | N=49 | N=42 | N=49 | N=49 |
| | Antes de la dosis de refuerzo | 55% (39, 70) | 78% (63, 88) | 61% (46, 75) | 16 (8,66; 31) | 20 (13, 33) | 19 (12, 31) |
| | 7 días | - | 100% (93, 100) | 78% (63, 88) | - | 1603 (893, 2877) | 36 (20, 64) |
| | 28 días | 100% (92, 100) | 100% (93, 100) | 84% (70, 93) | 597 (352, 1014) | 1217 (717, 2066) | 51 (30, 86) |
| | 2 años | 95% (84-99) | - | - | 124 (62-250) | - | - |
| W-135 | | N=41 | N=49 | N=49 | N=41 | N=49 | N=49 |
| | Antes de la dosis de refuerzo | 88% (74, 96) | 73% (59, 85) | 55% (40, 69) | 37 (21, 65) | 29 (17, 49) | 12 (7,02; 19) |
| | 7 días | - | 100% (93, 100) | 84% (70, 93) | - | 1685 (1042, 2725) | 34 (21, 54) |
| | 28 días | 100% (91, 100) | 100% (93, 100) | 92% (80, 98) | 673 (398, 1137) | 1644 (1090, 2481) | 47 (32, 71) |
| | 2 años | 100% (91, 100) | - | - | 93 (58, 148) | - | |
| Y | | N=42 | N=49 | N=49 | N=42 | N=49 | N=49 |
| | Antes de la dosis de refuerzo | 74% (58, 86) | 78% (63, 88) | 51% (36, 66) | 14 (8,15; 26) | 28 (18, 45) | 7,8 (4,91; 12) |
| | 7 días | - | 98% (89, 100) | 76% (61, 87) | - | 2561 (1526, 4298) | 21 (13, 35) |
| | 28 días | 100% (92, 100) | 100% (93, 100) | 96% (86, 100) | 532 (300, 942) | 2092 (1340, 3268) | 63 (41, 98) |
| | 2 años | 95% (84, 99) | - | - | 55 (30, 101) | - | - |

Inmunogenicidad en adultos En el ensayo fundamental de inmunogenicidad, V59P13, se evaluaron las respuestas inmunitarias de adultos con edades comprendidas entre los 19 y los 55 años. En la Tabla 9 se presentan los resultados. En el subconjunto de sujetos con edades comprendidas entre los 19 y los 55, que se mostraron seronegativos al inicio del estudio, la proporción de personas que alcanzó un hSBA ≥ 1:8 después de una dosis de Menveo fue la siguiente: serogrupo A 67% (582/875); serogrupo C 71% (401/563); serogrupo W-135 82% (131/160); y serogrupo Y 66% (173/263).

**Tabla 9: Respuestas de anticuerpos bactericidas en suero tras un mes desde la vacunación con Menveo en sujetos de 19 a 55 años.**

| Serogrupo | n | GMT (95% IC) | hSBA ≥ 1:8 (95% IC) |
|---|---|---|---|
| A | 963 | 31 (27, 36) | 69% (66, 72) |
| C | 902 | 50 (43, 59) | 80% (77, 83) |
| W-135 | 484 | 111 (93, 132) | 94% (91, 96) |
| Y | 503 | 44 (37, 52) | 79% (76, 83) |

La aparición de la respuesta inmunitaria tras la vacunación primaria con Menveo en sujetos sanos con edades comprendidas entre los 18 y los 22 años se evaluó en el estudio V59P6E1. Siete días después de la vacunación, el 64% de los sujetos alcanzaron un hSBA ≥ 1:8 frente al serogrupo A y entre el 88% y el 90% de los sujetos presentaron anticuerpos bactericidas frente a los serogrupos C, W-135 e Y. Un mes después de la vacunación, entre el 92% y el 98% de los sujetos presentaron un hSBA ≥ 1:8 frente a los serogrupos A, C, W-135 e Y. También se observó una respuesta inmunitaria consistente, medida por las GMTs de hSBA, frente a todos los serogrupos a los 7 días (GMTs entre 34 y 70) y a los 28 días (GMTs entre 79 y 127) de la vacunación con una dosis única. Inmunogenicidad en adultos de más edad La inmunogenicidad comparativa de Menveo frente a ACWY-PS fue evaluada en sujetos con edades de entre 56 y 65 años en el estudio V59P17. La proporción de sujetos con hSBA ≥ 1:8 no fue inferior a la vacuna ACWY-PS para todos los serogrupos, y fue estadísticamente superior para los grupos A e Y (Tabla 10).

**Tabla 10: Inmunogenicidad de una dosis de Menveo o ACWY-PS en adultos de 56 a 65 años según el cálculo realizado un mes después de la vacunación.**

| Serogrupo | Menveo hSBA ≥ 1:8 (95% IC) | ACWY-PS hSBA ≥ 1:8 (95% IC) |
|---|---|---|
| A | N= 83 | N= 41 |
| | 87% (78, 93) | 63% (47, 78) |
| C | N= 84 | N= 41 |
| | 90% (82, 96) | 83% (68, 93) |
| W-135 | N= 82 | N= 39 |
| | 94% (86, 98) | 95% (83, 99) |
| Y | N= 84 | N= 41 |
| | 88% (79, 94) | 68% (52, 82) |

Datos disponibles en niños de 2 a 23 meses de edad La inmunogenicidad de Menveo en niños de 2 a 23 meses de edad fue evaluada en varios estudios. Aunque un alto porcentaje de sujetos alcanzaron títulos de hSBA por encima de 1:8 tras series de 4 dosis de Menveo, con porcentajes inferiores en estudios de series de dos dosis y de una sola dosis, Menveo se comparó con otra vacuna meningocócica en solo un estudio pivotal, donde no se pudo proporcionar una respuesta al menos equivalente a una vacuna conjugada monovalente del serotipo C (después de una sola dosis a la edad de 12 meses). Los datos disponibles actualmente no son suficientes para establecer la eficacia de Menveo en niños menores de 2 años de edad. 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 convencionales de toxicidad a dosis repetidas y de toxicidad para la reproducción y el desarrollo. En las pruebas realizadas en animales de laboratorio, no se observaron reacciones adversas en conejos que acababan de dar a luz o en su descendencia hasta el día 29 después del parto. No se apreciaron efectos en la fertilidad de conejos hembras que recibieron Menveo antes del apareamiento y durante la gestación. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Polvo Sacarosa. Potasio dihidrógeno fosfato. Solución inyectable Sodio dihidrógeno fosfato monohidrato. Fosfato disódico dihidrato. Cloruro de sodio. Agua para preparaciones inyectables. **6.2. Incompatibilidades.** Este medicamento no se debe mezclar con otros, excepto con aquéllos mencionados en la sección 6.6 **6.3. Periodo de validez.** 3 años. Tras la reconstitución, el medicamento debe ser usado de forma inmediata. No obstante, se ha demostrado la estabilidad química y física tras la reconstitución durante 8 horas por debajo de los 25º C. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2º C y 8º C). No congelar. Conservar los viales en el embalaje original con el fin de protegerlos de la luz. Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Polvo en vial (vidrio tipo I) con un tapón (caucho de butilo con superficie recubierta de fluoropolímero) y solución en vial (vidrio tipo I) con un tapón (caucho butilo). Tamaño de envase de una dosis (2 viales) o cinco dosis (10 viales). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Menveo ha de ser preparado para la administración mediante la reconstitución del polvo del vial con la solución del otro vial. El contenido de los dos diferentes viales (MenA polvo y MenCWY solución) se debe mezclar antes de la vacunación, con lo que se obtiene 1 dosis de 0,5 ml. Es necesario inspeccionar visualmente los componentes de la vacuna antes y después de la reconstitución. Extraer todo el contenido del vial con la solución usando una jeringa y una aguja adecuada (21G, 40 mm de longitud o 21G, 1 ½ pulgadas de longitud) e inyectarlo en el vial con el polvo para reconstituir el componente de conjugado MenA. Invertir y agitar el vial enérgicamente y a continuación extraer 0,5 ml del producto reconstituido. Es necesario tener en cuenta que es normal que una pequeña cantidad de líquido permanezca en el vial después de la extracción de la dosis. Tras la reconstitución, la vacuna es una solución transparente, de incolora a ligeramente amarilla, sin partículas extrañas visibles. En caso de que se observe alguna partícula extraña y/o una variación del aspecto físico, hay que desechar la vacuna. Antes de la inyección, cambiar la aguja por una adecuada para la administración. Es necesario asegurarse de que no hay burbujas de aire en la jeringuilla antes de inyectar la vacuna. 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. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/10/614/002 EU/1/10/614/003 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 15 de marzo de 2010. Fecha de la última renovación: 4 de diciembre de 2014. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 29/05/2019. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu **11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Sin cupón precinto. Menveo 1 vial de polvo liofilizado + 1 vial de disolvente P.V.P. 52,54 € P.V.P. IVA 54,64 €.

**Recomendaciones del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.[1,2]**

Desde el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud se acordaron recientemente las recomendaciones de vacunación frente a meningococo B y meningococo de serogrupos A, C, W e Y (con vacuna tetravalente) a los siguientes grupos de riesgo:

• Asplenia anatómica o disfunción esplénica grave. • Deficiencias del sistema de complemento. • Tratamiento con eculizumab. • Transplante de progenitores hematopoyéticos. • Padecimiento anterior de enfermedad meningocócica invasiva.• Personal de laboratorio expuesto a meningococo. • En caso de agrupaciones de casos (brotes) u otras situaciones en las que las autoridades sanitarias lo considerasen necesario. En las personas con infección por el VIH se recomienda la utilización de vacuna tetravalente (frente a serogrupos A, C, W e Y).

La Comisión de Salud Pública reunida a fecha de 14 de marzo de 2019, acordó introducir la vacuna tetravalente frente a meningococo de forma sistemática en población adolescente. Se sustituirá la vacunación actual a los 12 años de edad con vacuna frente a meningococo C por vacuna tetravalente frente a meningococo por serogrupos A, C, W e Y. Esta sustitución se llevará a cabo de forma gradual debiendo estar implementada en todo el territorio a lo largo de 2020. Además de la captación activa y vacunación de varias cohortes de adolescentes y adultos jóvenes durante 2-3 años para cubrir la población hasta los 18 años de edad.[3]

**1.** Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Acceso febrero 2020. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/VacGruposRiesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf **2.** Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Preguntas y Respuestas sobre la Vacunación frente a la Meningitis. Acceso febrero 2020. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Preguntas_respuestas_Vacunacion_frente_meningitis.pdf. **3.** Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Acuerdo alcanzado en la comisión de salud pública en relación a la Vacunación frente a enfermedad meningocócica invasiva. Acceso febrero 2020. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Acuerdo_CSP_Vacunacion_frente_meningitis.pdf