

Atención farmacéutica

TEMA 7

Problemas frecuentes durante el embarazo y su abordaje en la farmacia comunitaria

Manuel Oliver Díaz

Ginecólogo. FEA en Obstetricia y Ginecología.
Hospital General Mateu Orfila de Menorca

Conceptos clave sobre salud de la mujer

| Etapas de la vida de la mujer: nutrición y patologías dermatológicas | |
|--|---|
| 1 | Etapas vitales del ciclo de vida de la mujer |
| 2 | Nutrición en las diferentes etapas de la mujer |
| 3 | Patologías dermatológicas frecuentes de la mujer |
| Sexualidad y salud de la mujer | |
| 4 | Sexualidad de la mujer e infecciones de transmisión sexual |
| 5 | Anticoncepción |
| 6 | Salud vaginal |
| Ciclo reproductivo de la mujer y sus trastornos | |
| 7 | Problemas frecuentes durante el embarazo y su abordaje en la farmacia comunitaria |
| 8 | Puerperio y lactancia materna |
| 9 | Trastornos reproductivos |
| Menopausia, enfermedades crónicas y protección de la salud | |
| 10 | Menopausia y madurez |
| 11 | Mujer y enfermedades crónicas |
| 12 | Protección de la salud de la mujer. Mujer y sociedad |

El embarazo constituye una etapa más en la vida de la mujer, durante la cual se producen cambios fisiológicos, hormonales y estructurales que pueden provocar síntomas o ser la base de ciertas patologías obstétricas. A continuación, se tratan los problemas más frecuentes asociados a este periodo.

Amenaza de aborto

La amenaza de aborto es la presencia de metrorragia (sangrado de origen ginecológico), con cérvix uterino cerrado y la confirmación de embrión vivo mediante ecografía. La mayoría no se traduce en una pérdida del embrión: el 90-96% de los embarazos evolucionan favorablemente¹.

Se recomienda evitar esfuerzos y la abstinencia sexual. El uso de progesterona no mejora la evolución.



Aborto

El aborto es la pérdida espontánea del embarazo por debajo de la semana 22 de gestación y con un peso fetal <500 g. La incidencia es mayor hasta la semana 12 (aborto temprano), alcanzando un 31%². A partir de la semana 12 y hasta la 20 la incidencia es menor al 1%³.

Los factores de riesgo que más se relacionan con un aborto son: edad materna alta, aborto previo, enfermedades maternas (diabetes, obesidad, enfermedad tiroidea, estrés...) y consumo de tóxicos, entre otros.

Causas

- Anomalías cromosómicas (es la causa más frecuente: están presentes en un 70% de los abortos menores de 20 semanas)⁴.
- Anomalías anatómicas uterinas como miomas, pólipos, adherencias o malformaciones.
- Infecciones maternas.
- Procedimientos invasivos como amniocentesis o biopsia corial.

Diagnóstico

Se basa en los siguientes hallazgos ecográficos⁵:

- Saco gestacional ≥ 25 mm sin vesícula vitelina o embrión.
- Embrión ≥ 7 mm sin actividad cardíaca.
- Ausencia de actividad cardíaca o saco gestacional en un embarazo previamente confirmado.

Tratamiento

Si el producto de la concepción no se expulsa de forma espontánea, existen diferentes opciones de tratamiento:

- Misoprostol 800 μg vía vaginal⁶. Tiene la ventaja de evitar un procedimiento invasivo. Los efectos adversos más frecuentes asociados a su uso son náuseas, vómitos, diarrea, temblores, mareos y, menos frecuentemente, fiebre.
- Legrado uterino. Aporta ventajas como acortar el tiempo hasta la resolución; se prefiere en casos de aborto séptico y hemorragia severa. Está sujeto a complicaciones derivadas de la anestesia y del propio procedimiento (perforación uterina, infección, adherencias intrauterinas...)⁷.

Consideraciones posteriores

Después de producirse el aborto, y para disminuir el riesgo de infección, mientras existan pérdidas de sangre no se recomienda el uso de tampones ni mantener relaciones sexuales. Habitualmente la próxima regla se produce 4-6 semanas después, y puede ser distinta en cantidad y características de las reglas anteriores al aborto. En general, se recomienda esperar una menstruación normal antes de intentar de nuevo un embarazo. Cualquier método anticonceptivo sería válido (barrera, anticoncepción hormonal oral, dispositivo intrauterino o implante subdérmico) si qui-

siera utilizarse y no existieran otras contraindicaciones para su uso.

En abortos de menos de 8 semanas que no han requerido tratamiento, y en todos aquellos en los que se ha precisado tratamiento, se recomendará la administración de gammaglobulina anti-D en el caso de que la paciente sea Rh negativo; de esta forma se evitará isoimmunización en los embarazos posteriores.

Según un estudio prospectivo, el hecho de haber padecido un aborto previo parece incrementar el riesgo en un 1,5% en el siguiente embarazo². Por otro lado, si se han producido dos abortos consecutivos o tres en total, el riesgo se incrementa aún más y sería necesario iniciar un estudio de abortabilidad para descartar causas subyacentes (trombofilias, malformaciones uterinas, anomalías cromosómicas transmisibles, etc.).

Embarazo ectópico

El embarazo ectópico es la implantación del embarazo fuera de la cavidad uterina, siendo la localización más frecuente la trompa de Falopio (96%)⁸. La incidencia es del 1-2,4%, con una tasa de mortalidad del 0,3-0,4%. Es la primera causa de muerte materna durante el primer trimestre, significando el 9% de las muertes maternas globales⁹.

Suele manifestarse en forma de hemorragia temprana y dolor abdominal, aunque también puede ser asintomático. El diagnóstico temprano es fundamental, ya que si se produce una rotura (accidentado) conducirá a una hemorragia masiva.

Los factores de riesgo son⁹:

- Enfermedad inflamatoria pélvica.
- Anticonceptivos de gestágenos solos.
- Dispositivo intrauterino.
- Cirugía tubárica.
- Endometriosis.
- Inductores de la ovulación.
- Fertilización *in vitro*.
- Tabaquismo.
- Embarazo ectópico previo.
- Historia de infertilidad/esterilidad.

Diagnóstico

Se basa en la combinación de marcadores biológicos en sangre (subunidad beta de la corioganodotropina humana o βhCG) y la ecografía. En líneas generales, se acepta que con niveles de $\beta\text{hCG} \geq 2.000$ UI/mL debería encontrarse un embarazo intrauterino en la ecografía¹⁰. Si esto no es así, debe sospecharse un embarazo ectópico.

La determinación seriada de βhCG permite diferenciar entre un embarazo incipiente, un aborto y un embarazo ectópico. Los niveles se duplican cada 48 h en un embarazo normal a partir del octavo día de la concepción. Si el incremento es menor, sugiere embarazo ectópico⁹.

Tratamiento

El tratamiento de elección, si no existen contraindicaciones, es la inyección intramuscular en dosis única de 50 mg/m² de superficie corporal de metotrexato, resolviéndose así el 90% de los casos (puede ser necesaria una segunda dosis)¹¹. Los efectos secundarios de metotrexato en las dosis utilizadas son raros e incluyen: alteraciones analíticas (disminución de plaquetas, linfocitos y anemia), dolor de cabeza, fatiga, somnolencia, náuseas, vómitos, dolor abdominal y aumento de las enzimas hepáticas.

En general, después del tratamiento médico será preciso un seguimiento mediante ecografía y determinación de β hCG hasta que ésta sea negativa. Es importante tener en cuenta que la media de tiempo hasta que la analítica es negativa es muy variable (de 19 a 129 días), y además la imagen ecográfica puede persistir hasta un año.

El tratamiento quirúrgico se prefiere en casos de inestabilidad hemodinámica de la paciente (embarazo ectópico accidentado), cuando el embrión tiene latido, cuando el diámetro del feto es mayor a 3-4 cm y/o cuando los niveles de β hCG superan las 5.000 UI/mL⁹.

En cuanto al tratamiento quirúrgico, consiste en una salpingectomía (extirpación completa de la trompa), no siendo necesario seguimiento posterior. Sin embargo, si se realiza una salpingostomía (abertura de la trompa y extirpación del embrión, conservando la primera) sí será necesaria la realización de determinaciones periódicas de β hCG hasta que ésta sea negativa.

Consideraciones posteriores

En general, después de un embarazo ectópico el riesgo de que éste vuelva a producirse en embarazos posteriores es del 15%¹². Por otro lado, se calcula que entre el 38 y el 89% de las mujeres con antecedente de embarazo ectópico conseguirán un embarazo intrauterino en la siguiente gestación.

Después del tratamiento con metotrexato, se recomienda esperar un intervalo de 4-6 meses hasta intentar un nuevo embarazo, dado el efecto teratogénico del fármaco. Actualmente, no existe evidencia de malos resultados obstétricos en relación con el uso de metotrexato si se siguen las recomendaciones dadas.

Después del tratamiento quirúrgico, la mayoría de las pacientes (casi el 93%) conseguirá concebir en los siguientes 12-18 meses⁹. Si no se produce el embarazo deseado, tendrá que valorarse si la trompa contralateral está dañada; en ese caso, deberán considerarse técnicas de fertilización *in vitro*.

Problemas gastrointestinales durante el embarazo

El incremento de los niveles de progesterona y el desplazamiento del paquete intestinal y el estómago hacia el útero



aumentado de tamaño pueden conducir a una serie de síntomas durante el embarazo.

Náuseas y vómitos

Hasta un 80% de las mujeres refieren náuseas al inicio del embarazo, y un 50% asociarán, además, vómitos¹³. Los vómitos severos acompañados de deshidratación y pérdida de peso son conocidos como «hiperémesis gravídica», siendo un cuadro poco frecuente. Los síntomas suelen resolverse de forma espontánea a mitad del embarazo, independientemente de la gravedad.

Tratamiento

Las comidas deben ser en cantidades escasas y frecuentes; así se evita dejar el estómago vacío mucho tiempo o demasiado lleno, ya que ambos factores pueden desencadenar los síntomas. La propia mujer determinará cuáles son los alimentos que mejor tolera¹⁴.

Los líquidos deben tomarse 30 minutos antes o después de los alimentos sólidos. Se toleran mejor las bebidas frías, claras y carbonatadas o ácidas (limonada) en pequeños sorbos.

Hay que evitar factores desencadenantes relacionados con la ingesta, y también los ambientales (olores fuertes, humedad, calor, humo, químicos, conducción de vehículos...).

Los fármacos de primera elección son piridoxina y doxilamina. Existen preparados comerciales que combinan ambos fármacos en dosis de 10 mg/10 mg. Suele utilizarse una dosis inicial de 2 comprimidos al acostarse, que puede extenderse hasta 4 más a lo largo del día.

Reflujo gastroesofágico

Se presenta en el 40-85% de las mujeres durante el embarazo¹⁵. La prevalencia aumenta a medida que avanza la gestación.

Tratamiento

El manejo inicial consiste en cambios en el estilo de vida y la dieta, elevando la cabeza mientras se está tumbado y evitando los alimentos desencadenantes. Se recomienda que las comidas sean ligeras, distribuyendo las tomas y siendo éstas escasas y frecuentes (dejando pasar como mínimo 3 horas entre una ingesta y otra). Es aconsejable masticar bien los alimentos, evitando comer apresuradamente y las grandes ingestas¹⁶.

Deben evitarse algunos alimentos, como café, té, cítricos, picantes, salados, fritos, guisos, chocolate, bebidas alcohólicas, pimienta, pepino, cebolla... También deben limitarse los alimentos grasos (embutidos, queso, algunos frutos secos...) y las carnes grasas. Por otro lado, es recomendable el consumo de lácteos descremados, carnes magras, pescado blanco y azul, arroz, pasta, patata, frutas (excepto los cítricos), verduras cocidas y aceite de oliva virgen extra por su menor acidez.

En casos refractarios a las medidas generales descritas, puede ser necesaria la terapia farmacológica en el siguiente orden de preferencia:

- Antiácidos, evitando los que contenga bicarbonato sódico y trisilicato de magnesio.
- Sucralfato 1 g cada 8 horas por vía oral.
- Omeprazol 10-20 mg cada 24 horas por vía oral.

Estreñimiento

La prevalencia de estreñimiento en embarazadas varía del 16 al 39%, dependiendo de la edad gestacional, y puede prolongarse hasta las 6-12 semanas posparto¹⁷.

Tratamiento

Para el tratamiento inicial es importante la educación de las gestantes enfatizando que la defecación diaria no es la norma, y que no es necesaria para gozar de buena salud, insistiendo además en la necesidad de incrementar la ingesta de fibra y líquidos (entre 1 y 2 litros al día). Como norma general, debería aconsejarse evacuar después de la ingestión de alimentos; de esta forma se aprovecha el incremento en los peristaltismos intestinales que se producen de forma fisiológica en este momento¹⁸.

El aporte de fibra es muy importante, y existen multitud de alimentos que aportan fibra. En general, las frutas (con piel en los casos en que se pueda consumir), las verduras y las hortalizas deberían consumirse diariamente. Los cereales también deberían tomarse de forma habitual, así como pastas y arroces (aunque con estos dos últimos el aporte de fibra por ración es menor). Otro consejo, si todo lo anterior no es suficiente, es tomar una cucharada de salvado mezclada con agua tibia cada mañana.

A todo lo anterior pueden asociarse laxantes formadores de bolo (*Psyllium metilcelulosa*). El uso ocasional de hidróxido de magnesio, lactulosa o bisacodilo también está indicado.

Hemorroides

El 30-40% de las embarazadas y puérperas padecen dolor y molestias debido a las hemorroides¹⁹. Instaurar una dieta rica en fibra y una ingesta adecuada de líquidos resulta fundamental.

Tratamiento

En general, todos los cambios en la alimentación y el estilo de vida descritos para el estreñimiento también son válidos para el tratamiento de las hemorroides. La irritación y el prurito pueden tratarse con cremas de hidrocortisona y baños de asiento con agua tibia (2 o 3 veces al día, sin añadir jabones u otros productos que podrían resultar irritantes). Los tratamientos con corticoides no deben prolongarse más allá de 1 semana. Los analgésicos por vía oral y los anestésicos tópicos locales a base de lidocaína también son eficaces¹⁹.

En caso de sangrado o trombosis, suele ser suficiente un tratamiento conservador. En algunos casos, sin embargo, se precisa cirugía.

Infecciones del tracto urinario

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son frecuentes durante el embarazo. Incluyen la infección del tracto urinario bajo (cistitis) o alto (pielonefritis). La bacteriuria asintomática se produce en el 2-7% de las mujeres embarazadas²⁰. Sin tratamiento, hasta el 20-35% de las bacteriurias progresarán a una ITU²¹, aunque el riesgo se reduce al 70-80% si se tratan adecuadamente.

Entre las semanas 12 y 16 debería realizarse a todas las embarazadas un cribado para bacteriuria asintomática. Si en el cultivo urinario se objetiva una cepa bacteriana en concentraciones $\geq 10^2$ ufc/mL, debe recomendarse tratamiento antibiótico (fosfomicina, nitrofurantoína o betalactámicos).

La cistitis se presenta en el 1-2% de las mujeres embarazadas²², y debe sospecharse cuando se detecta síndrome miccional, constituido por disuria, polaquiuria, tenesmo vesical y urgencia miccional. La disuria se define como una micción difícil o dolorosa, mientras que la polaquiuria es la micción frecuente o el aumento en el número de micciones; la urgencia miccional se refiere a la necesidad imperiosa de realizar una micción, y el tenesmo vesical es la imposibilidad de realizar la micción completa. El diagnóstico se confirma mediante la presencia de bacterias en el cultivo de orina. El tratamiento se inicia de forma empírica, y es el mismo que en la bacteriuria asintomática.

La pielonefritis debe sospecharse cuando aparecen, además de síntomas urinarios, fiebre alta, dolor en flanco y escalofríos. Requiere ingreso y el tratamiento antibiótico debe administrarse por vía venosa.

Diabetes gestacional

El embarazo normal se acompaña de una resistencia a la insulina mediada por la secreción de hormonas diabético-

nas. Las mujeres cuyo páncreas no puede superar esta resistencia desarrollarán diabetes gestacional.

La prevalencia varía ampliamente según los grupos de edad, étnicos y las áreas geográficas. Se produce aproximadamente en el 6% de los embarazos²³. Los factores de riesgo más importantes para su desarrollo son el sobrepeso/obesidad y la edad materna.

La diabetes gestacional conlleva una serie de complicaciones a corto y largo plazo:

- A corto plazo: macrosomía fetal, preeclampsia, polihidramnios, muerte fetal e incremento de la morbilidad neonatal (hipoglucemias, distrés respiratorio, hiperbilirrubinemia, cardiomiopatías, etc.), mayor tasa de cesárea y parto instrumental, distocia de hombros, etc.
- A largo plazo: desarrollo de diabetes tipo 2, obesidad, intolerancia a la glucosa, enfermedad vascular, etc.

Diagnóstico

El cribado para la diabetes se realiza a todas las gestantes entre las semanas 24 y 28, y también en el primer trimestre para las gestantes de riesgo:

- Test de O'Sullivan, sobrecarga oral de glucosa de 50 mg. Si la glucemia a los 60 minutos es ≥ 140 mg/dL, es necesaria la confirmación con la curva de glucemia.
- Curva de glucemia, sobrecarga con 100 mg de glucosa y determinación de 3 glucemias separadas por 1 hora. Si dos de las tres glucemias están alteradas, se confirma el diagnóstico.

Tratamiento

Consiste en la modificación de la dieta y en el ejercicio físico. Ocasionalmente, es necesario el uso de insulina y/o antidiabéticos orales.

En fetos con macrosomía puede ser necesaria la finalización del embarazo antes de la semana 40. Asimismo, en fetos de más de 4.500 g la cesárea programada sería recomendable²⁴.

Seguimiento tras el parto

Debe informarse de que el riesgo de diabetes en futuros embarazos es del 50%. También debe advertirse del riesgo de diabetes tipo 2, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular en un plazo más o menos largo de tiempo, para controlar los factores de riesgo (sobre todo el peso) en la medida de lo posible, por lo que es recomendable aconsejar un estilo de vida saludable.

En el puerperio se realizarán los controles médicos habituales y, además, a partir de las 6-8 semanas posparto y/o una vez finalizada la lactancia, se realizará un test de sobrecarga oral de glucosa de 75 g. Esto servirá para identificar a las madres que permanecerán diabéticas tras el parto, y cuando no sea éste el caso, para estratificar el riesgo de que puedan padecer la enfermedad en un futuro, pudiendo plantear controles a medio/largo plazo.



Preeclampsia

Es un cuadro hipertensivo cuyo origen radica en una disfunción vascular materno-placentaria. Suele resolverse tras el parto, con la salida de la placenta.

Su incidencia a escala mundial es del 4,6%²⁵. Se han descrito varios factores de riesgo: sobrepeso/obesidad, preeclampsia previa, hipertensión crónica, gestación múltiple, enfermedad renal crónica o diabetes pregestacional²⁶. El 85% de las gestantes desarrollan la enfermedad superada la semana 34, un 10% cuando aún no han alcanzado la semana 34, y muy raramente antes de la semana 20-22²⁷. En un 5% de los casos el cuadro puede desarrollarse en el posparto.

La preeclampsia es responsable del 10-15% de las muertes maternas²⁸. Para el feto la preeclampsia puede conducir a una restricción del crecimiento y a oligoamnios, así como a prematuridad por la necesidad de finalizar el embarazo. Como resultado, la mortalidad y la morbilidad perinatales están incrementadas, sobre todo en aquellos casos que se inician antes de la semana 34.

Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico clásico combina hipertensión arterial con cefalea intensa, epigastralgia, edemas en extremidades y alteraciones visuales, aunque pueden presentarse de forma aislada y cualquiera de estas manifestaciones debería hacernos sospechar la enfermedad.

La eclampsia es un cuadro convulsivo derivado de la isquemia a nivel del sistema nervioso central, que suele estar asociado a las formas graves.

Cabe mencionar, además, el síndrome HELLP (acrónimo en inglés de *hemolysis, elevated liver, low platelet*), una forma grave de la enfermedad con hallazgos característicos de laboratorio derivados del daño hepático, la destrucción de glóbulos rojos y el descenso de plaquetas.

Tabla 1. Criterios de fallo orgánico asociados a preeclampsia

- Plaquetas <100.000/μL
- Creatinina >1,1 mg/dL (97,2 μmol/L) en ausencia de otra enfermedad renal
- Transaminasas 2 veces por encima del límite normal, no explicadas por otra patología
- Edema pulmonar
- Cefalea de nueva presentación que no mejora con tratamiento y no explicable por otros diagnósticos
- Síntomas visuales (visión borrosa, fopsias, escotomas)

Adaptada de: American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), 2020²⁹.

Diagnóstico

La mayor parte de las guías clínicas establecen el diagnóstico ante la aparición de cifras tensionales $\geq 140/90$ mmHg por encima de la semana 20 de gestación en pacientes normotensas con anterioridad al embarazo que presentan proteinuria ($\geq 0,3$ gen en una muestra de orina de 24 horas, índice de proteínas/creatinina $\geq 0,3$ mg/mg en una muestra de orina aislada, o una proteinuria cualitativa $\geq 2+$). La proteinuria no es necesaria para el diagnóstico si existe alguno de los criterios de fallo orgánico asociado a la preeclampsia grave (tabla 1).

La preeclampsia grave se presenta con cifras tensionales $\geq 160/110$ mmHg o con cifras menores, pero asociando algún criterio de fallo orgánico (tabla 1).

Tratamiento

El tratamiento de la preeclampsia es la finalización del embarazo. Sea cual sea la gravedad del cuadro, siempre que el embarazo esté a término (por encima de la semana 37) se finalizará.

En embarazos que no han alcanzado la semana 37, sin criterios de gravedad, se hará un manejo expectante. El uso de fármacos hipotensores permitirá prolongar la gestación hasta el término, siendo los más utilizados labetalol y metildopa, cuyas posologías variarán en función de la respuesta al tratamiento. La monitorización materno-fetal será estrecha hasta alcanzar la semana 37, cuando se finalizará el embarazo.

Si existen criterios de gravedad, el embarazo deberá finalizarse sea cual sea la semana de gestación. Por debajo de la semana 34, será necesario el uso de betametasona para la maduración pulmonar fetal. En los cuadros graves también será necesario el uso de sulfato de magnesio para la prevención o el tratamiento de la eclampsia. Dada la alta toxicidad del fármaco, es fundamental llevar a cabo una estrecha monitorización materna.

Seguimiento tras el parto

El riesgo de recurrencia en embarazos posteriores varía en función del momento en que se produjo la preeclampsia.

Cuando ésta aparece a término (a partir de la semana 37), el riesgo será del 20%; cuando aparece en embarazos pre-término, oscila entre el 30 y el 50%³⁰, siendo mayor cuanto más temprana ha sido la forma de presentación.

En la mayoría de los casos, la presión arterial se normaliza en los primeros días del puerperio, aunque en las formas más graves puede prolongarse de 2 a 4 semanas, por lo que es necesario prolongar el tratamiento hipotensor. A partir de las 6 semanas posparto se recomienda un control analítico en orina del índice proteínas/creatinina.

En los casos graves (aquellos que se han presentado antes de la semana 32 y en los que se ha asociado desprendimiento de placenta) es necesario realizar un estudio de trombofilias. ●

Bibliografía

1. Tannirandorn Y, Sangsawang S, Manotaya S, Uerpairojkit B, Samritpradit P, Charoenvithya D. Fetal loss in threatened abortion after embryonic/fetal heart activity. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003; 81(3): 263-266.
2. Magnus MC, Wilcox AJ, Morken NH, Weinberg CR, Haberg SE. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register-based study. *BMJ.* 2019; 364: 869.
3. Wyatt PR, Owolabi T, Meier C, Huang T. Age-specific risk of fetal loss observed in a second trimester serum screening population. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192(1): 240-246.
4. Soler A, Morales C, Mademont-Soler I, Margarit E, Borrel A, Borobio V, et al. Overview of chromosome abnormalities in first trimester miscarriages: a series of 1,011 consecutive chorionic villi sample karyotypes. *Cytogenet Genome Res.* 2017; 152(2): 81-89.
5. Doubilet PM, Benson CB, Bourne T, Blaivas M. Diagnostic criteria for nonviable pregnancy early in the first trimester. *N Engl J Med.* 2013; 369(15): 1.443-1.451.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins Gynecology. ACOG Practice Bulletin N° 200: Early Pregnancy Loss. *Obstet Gynecol.* 2018; 132: 197.
7. Harris LH, Dalton VK, Johnson TR. Surgical management of early pregnancy failure: history, politics, and safe, cost-effective care. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196: 445.
8. Bouyer J, Coste J, Fernández H, Pouly JL, Job-Spira N. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. *Hum Reprod.* 2002; 17(12): 3.224-3.230.
9. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Embarazo ectópico: tratamiento laparoscópico (sede web) 2006. Disponible en: <https://www.sego.es> (último acceso: 12 de diciembre de 2020).
10. Condous G, Kirk E, Lu C, Van Huffel S, Gevaert O, De Moor B, et al. Diagnostic accuracy of varying discriminatory zones for the prediction of ectopic pregnancy in women with a pregnancy of unknown location. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 26(7): 770-775.
11. Alur-Gupta S, Cooney LG, Senapati S, Sammel MD, Barnhart KT. Two-dose versus single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2019; 221(2): 95-108.
12. Li C, Zhao WH, Zhu Q, Cao SJ, Ping H, Xi X, et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a multi-center case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015; 15: 187.
13. Matthews A, Haas DM, O'Mathúna DP, Dowswell T. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; CD007575.

14. Bischoff SC, Renzer C. Nausea and nutrition. *Auton Neurosci*. 2006; 129(1-2): 22-27.
15. Ali RA, Egan LJ. Gastroesophageal reflux disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007; 21: 793.
16. DeVault KR, Castell DO; American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100(1): 190-200.
17. Bradley CS, Kennedy CM, Turcea AM, Rao SS, Nygaard IE. Constipation in pregnancy: prevalence, symptoms, and risk factors. *Obstet Gynecol*. 2007; 110(6): 1.351-1.357.
18. Tramonte SM, Brand MB, Mulrow CD, Amato MG, O'Keefe ME, Ramírez G. The treatment of chronic constipation in adults. A systematic review. *J Gen Intern Med*. 1997; 12(1): 15-24.
19. Bianco A. Maternal adaptations to pregnancy: gastrointestinal tract. En: Barss VA, ed. *Up to Date*, 2019. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/maternal-adaptations-to-pregnancy-gastrointestinal-tract>
20. Patterson TF, Andriole VT. Detection, significance, and therapy of bacteriuria in pregnancy. Update in the managed health care era. *Infect Dis Clin North Am*. 1997; 11: 593.
21. Smaill FM, Vázquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 2019(11): CD000490.
22. Gilstrap LC 3rd, Ramin SM. Urinary tract infections during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2001; 28(3): 581-591.
23. Deputy NP, Kim SY, Conrey EJ, Bullard KM. Prevalence and changes in preexisting diabetes and gestational diabetes among women who had a live birth - United States, 2012-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018; 67(43): 1.201-1.207.
24. Rouse DJ, Owen J, Goldenberg RL, Cliver SP. The effectiveness and costs of elective cesarean delivery for fetal macrosomia diagnosed by ultrasound. *JAMA*. 1996; 276: 1.480.
25. Ábalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013; 170(1): 1-7.
26. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016; 353: 1.753.
27. Cunningham FG, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy. *N Engl J Med*. 1992; 326: 927.
28. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009; 33: 130.
29. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), 2020. Practice Bulletin n°. 222: Gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2020; 135: e237.
30. Barton JR, Sibai BM. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2008; 112(2 Pt 1): 359-372.



NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Mirena 0,02 mg cada 24 horas sistema de liberación intrauterino. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Principio activo: Cada sistema de liberación intrauterino contiene 52 mg de levonorgestrel. La tasa inicial de liberación es de 0,02 mg / 24 h. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección Lista de excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA:** Sistema de liberación intrauterino (SIU). El SIU de levonorgestrel (LNG) está formado por un núcleo blanco o casi blanco, recubierto por una membrana opaca, situado sobre el eje vertical de un cuerpo en forma de T. El cuerpo en forma de T presenta un asa en uno de los extremos del eje vertical y dos brazos horizontales en el otro extremo. Los hilos de extracción de color marrón se encuentran unidos al asa. La estructura en forma de T de Mirena contiene sulfato de bario, que lo hace visible en un reconocimiento por rayos X. El eje vertical del SIU se introduce en el tubo de inserción, en el extremo del insertor. El SIU y el insertor se encuentran esencialmente libres de impurezas visibles. **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** Anticoncepción. Menorragia idiopática. **Posología y forma de administración: Poblaciones especiales: Población pediátrica:** No existe ninguna indicación relevante para el uso de Mirena antes de la menarquia. **Pacientes geriátricos:** No se ha estudiado Mirena en mujeres mayores de 65 años. **Pacientes con insuficiencia hepática:** No se ha estudiado Mirena en mujeres con enfermedad hepática aguda o tumores hepáticos, ver sección **Contraindicaciones. Pacientes con insuficiencia renal:** No se ha estudiado Mirena en mujeres con trastornos renales. **Forma de administración:** Mirena se inserta en la cavidad uterina, siendo eficaz durante 5 años. La tasa de disolución *in vivo* es de aproximadamente 0,02 mg / 24 horas inicialmente, reduciéndose aproximadamente a 0,018 mg / 24 horas después de un año y a 0,01 mg / 24 horas después de 5 años. La tasa media de disolución de levonorgestrel es de aproximadamente 0,015 mg / 24 horas hasta los 5 años. Cuando se inserta según las instrucciones de inserción (véase el documento separado "Instrucciones de inserción"), Mirena tiene una tasa de fallo de aproximadamente 0,2% a 1 año y una tasa de fallo acumulada de aproximadamente 0,7% a 5 años. Inserción y retirada/sustitución: Mirena se suministra en un envase estéril que no debe abrirse hasta que sea necesario para su inserción. El producto, una vez expuesto, debe manejarse con precauciones asepticas. Si se rompe el cierre hermético del envase estéril, el producto expuesto deberá desecharse. En mujeres en edad fértil, Mirena tiene que insertarse en la cavidad uterina en un plazo de 7 días a partir del inicio de la menstruación. Mirena puede reemplazarse por un sistema nuevo en cualquier momento del ciclo menstrual. El sistema también puede ser insertado inmediatamente después de un aborto producido durante el primer trimestre. Las inserciones postparto deben posponerse hasta que el útero haya involucionado completamente, pero no antes de transcurridas 6 semanas del parto. Si la involución se retrasa considerablemente habría que valorar el esperar hasta las 12 semanas postparto. En caso de una inserción complicada y/o dolor o sangrado excepcional durante o después de la inserción se deberá considerar la posibilidad de perforación y se deberán tomar las medidas adecuadas como una exploración física y una ecografía. La exploración física por sí sola (incluyendo la comprobación de los hilos) puede no ser suficiente para excluir una perforación parcial. Se recomienda encarecidamente que Mirena sea insertada solamente por médicos/profesionales sanitarios que tengan experiencia en inserciones de Mirena y/o hayan recibido la formación adecuada para insertar Mirena. Mirena se retira tirando suavemente de los hilos de extracción con unas pinzas. Si los hilos no fueran visibles y el sistema estuviera en la cavidad uterina, éste podría retirarse mediante unas pinzas de tenáculo estrechas. Esta maniobra puede requerir la dilatación del canal cervical u otra intervención quirúrgica. El sistema debe retirarse transcurridos 5 años. Si la usuaria deseara continuar usando el mismo método, se podría insertar en ese momento un nuevo sistema. Si no se desea un embarazo, en mujeres en edad fértil, la extracción debe llevarse a cabo en el plazo de 7 días desde el inicio de la menstruación, siempre que la usuaria esté experimentando ciclos menstruales regulares. Si el sistema se retirase en cualquier otro momento del ciclo menstrual o si la mujer no estuviera experimentando ciclos regulares y la usuaria hubiese mantenido relaciones sexuales durante la semana anterior, se debe considerar el riesgo de embarazo. Para asegurar una anticoncepción continuada, se debe insertar un nuevo sistema inmediatamente o se debe haber iniciado un método anticonceptivo alternativo. Comprobar que el sistema está intacto tras la retirada de Mirena. Se han notificado casos individuales, durante retiradas difíciles, en los que el cilindro que contiene la hormona se ha deslizado por encima de los brazos horizontales, quedando éstos escondidos dentro del cilindro. Esta situación no requiere más intervención, una vez se ha comprobado que el SIU está completo. Las protuberancias de los brazos horizontales habitualmente previenen el desprendimiento completo del cilindro del cuerpo en forma de T. **Contraindicaciones:** Embarazo o sospecha del mismo; Tumores dependientes de progesterona, p.ej. cáncer de mama; Enfermedad inflamatoria pélvica actual o recurrente; Cervicitis; Infección del tracto genital inferior; Endometriosis postparto; Aborto séptico en los últimos tres meses; Situaciones en las que exista una mayor sensibilidad a contraer infecciones; Displasia cervical; Tumor maligno uterino o cervical; Hemorragias uterinas anormales no diagnosticadas; Anomalías uterinas congénitas o adquiridas, incluyendo miomas si éstos deforman la cavidad uterina; Enfermedad hepática aguda o tumor hepático; Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Lista de excipientes. **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Mirena debe emplearse con precaución tras consultar al especialista y se debe considerar la retirada del sistema en caso de existencia o aparición por primera vez de alguna de las siguientes situaciones: Migraña, migraña focal con pérdida asimétrica de visión u otras alteraciones que indiquen isquemia cerebral transitoria; Cefaleas de intensidad excepcionalmente grave; Ictericia; Marcado incremento de la presión sanguínea; Enfermedades arteriales graves tales como ictus o infarto de miocardio; Tromboembolismo venoso agudo. Mirena debe ser usado con precaución en mujeres que presenten enfermedad cardíaca congénita o enfermedad valvular del corazón con riesgo de endocarditis infecciosa. Dosis bajas de levonorgestrel pueden afectar a la tolerancia a la glucosa, por lo que, en usuarias de Mirena diabéticas se debe controlar la glucemia. No obstante, por lo general no es necesario alterar la pauta terapéutica en usuarias de Mirena diabéticas. Las hemorragias irregulares pueden enmascarar algunos signos y síntomas de pólipos endometriales o cáncer de endometrio, por lo que en estos casos deben establecerse las medidas diagnósticas apropiadas. **Exploración / consulta médica:** Previamente a la inserción, debe informarse a la usuaria de la eficacia, riesgos, incluyendo los signos y síntomas de estos riesgos tal como se describe en el prospecto, y efectos adversos de Mirena. Se debe realizar una exploración física, incluyendo examen pélvico, y exploración de las mamas. Se debe realizar una citología del cuello uterino si es necesario, según la evaluación del médico. Debe descartarse la existencia de embarazo y la presencia de enfermedades de transmisión sexual, y tratarse de forma satisfactoria las infecciones genitales. Se deberán determinar el tamaño de la cavidad uterina y la posición del útero. Es especialmente importante situar Mirena en el fondo uterino para así asegurar una exposición homogénea del endometrio al progestágeno, prevenir la expulsión y obtener la máxima eficacia. Por tanto, se han de seguir atentamente las instrucciones de inserción. Ya que la técnica de inserción es diferente a la de otros dispositivos intrauterinos (DIU), debe hacerse un énfasis especial en el aprendizaje de la técnica de inserción correcta. La inserción y la retirada pueden asociarse a la aparición de algo de dolor y sangrado. El procedimiento puede precipitar un desmayo por reacción vasovagal o la aparición de una crisis en pacientes epilépticas. Debería efectuarse una revisión a los 4-12 semanas de la inserción y con posterioridad una vez al año, o con mayor frecuencia si estuviera clínicamente indicado. Mirena no debe emplearse como anticonceptivo postcoital. Debido a que la aparición de hemorragia/manchado irregular es común durante los primeros meses de tratamiento, se recomienda descartar la existencia de patología endometrial antes de la inserción de Mirena. Si la mujer continúa con el uso de Mirena, insertado previamente para anticoncepción, debe excluirse la patología endometrial si aparecen sangrados irregulares tras el comienzo de la terapia de sustitución estrogénica. Si aparecieran sangrados irregulares durante un tratamiento prolongado, deberían tomarse las medidas diagnósticas apropiadas. **Oligo/amenorrea:** En aproximadamente un 20% de las usuarias en edad fértil se desarrolla gradualmente una oligomenorrea y/o amenorrea. De no producirse menstruación en el plazo de 6 semanas tras el comienzo de la menstruación previa, debe considerarse la posibilidad de embarazo. No es necesaria la repetición de la prueba de embarazo en usuarias amenorreicas a no ser que aparezcan otros síntomas de embarazo. **Infección pélvica:** El tubo de inserción ayuda a prevenir la contaminación de Mirena por microorganismos durante la inserción y el insertor de Mirena ha sido diseñado para reducir al mínimo el riesgo de infecciones. En las usuarias de dispositivos intrauterinos de cobre, la tasa más elevada de infecciones pélvicas se produce durante el primer mes después de la inserción y disminuye posteriormente. Algunos estudios sugieren que el índice de infecciones pélvicas en las usuarias de Mirena es menor que el observado con los dispositivos intrauterinos liberadores de cobre. La multiplicidad de parejas sexuales es un factor de riesgo conocido para la enfermedad inflamatoria pélvica. La infección pélvica puede tener serias consecuencias, perjudicar la fertilidad e incrementar el riesgo de embarazo ectópico. Como con otros procedimientos ginecológicos o quirúrgicos, puede ocurrir aunque de forma extremadamente rara una infección grave o septicemia (incluido una septicemia con estreptococo del grupo A) tras la inserción de un DIU. Debe retirarse Mirena si la mujer experimenta endometritis recurrente, infecciones pélvicas o en caso de que una infección aguda sea grave o no responda a los pocos días al tratamiento. Se deben realizar exámenes bacteriológicos y se recomienda monitorización incluso cuando los síntomas indicativos de infección sean discretos. **Expulsión:** El dolor y el sangrado pueden ser síntomas de la expulsión parcial o completa de cualquier DIU. Sin embargo, un dispositivo puede ser expulsado de la cavidad uterina sin que la mujer sea consciente de ello, dando lugar a una pérdida de la protección anticonceptiva. La expulsión parcial puede disminuir el eficacia de Mirena. Dado que Mirena disminuye el volumen del flujo menstrual, un incremento de éste puede ser indicativo de expulsión. Un Mirena desplazado debe retirarse, pudiendo insertarse uno nuevo en ese momento. Debe instruirse a la usuaria en cómo verificar la situación de los hilos de extracción de Mirena. **Perforación:** Puede producirse la perforación o penetración del cuerpo o cuello uterinos por un anticonceptivo intrauterino y esto puede disminuir la efectividad de Mirena. Ocorre más frecuentemente durante la inserción, aunque puede que se detecte más tarde. En esos casos el sistema debe ser retirado; puede ser necesaria una intervención quirúrgica. En un amplio estudio observacional comparativo prospectivo de cohortes en usuarias de DIUs (N=61.448 mujeres) con un periodo de observación de 1 año, la incidencia de perforación fue de 1,3 (IC 95%: 1,1-1,6) por cada 1000 inserciones en la cohorte total del estudio; 1,4 (IC 95%: 1,1 - 1,8) por cada 1000 inserciones en la cohorte de Mirena y 1,1 (IC 95%: 0,7 - 1,6) por cada 1000 inserciones en la cohorte del DIU de cobre. El estudio mostró que la lactancia en el momento de la inserción así como la inserción hasta 36 semanas después del parto están asociadas a un mayor riesgo de perforación (ver Tabla 1).

| | Lactancia en el momento de la inserción | Sin lactancia en el momento de la inserción |
|--|--|---|
| Inserción ≤ 36 semanas después del parto | 5,6 (IC 95%: 3,9-7,9, n=6.047 inserciones) | 1,7 (IC 95%: 0,8-3,1, n=5.927 inserciones) |
| Inserción > 36 semanas después del parto | 1,6 (IC 95%: 0,0-9,1, n=608 inserciones) | 0,7 (IC 95%: 0,5-1,1, n=41.910 inserciones) |

Amos factores de riesgo fueron independientes del tipo de DIU insertado. Tabla 1: Incidencia de perforación por cada 1000 inserciones en la cohorte total del estudio observada a lo largo de 1 año, estratificada por lactancia y tiempo desde el parto en el momento de la inserción (mujeres que tuvieron hijos). Extendiendo el periodo de observación a 5 años en un subgrupo de este estudio (N=39.009 mujeres a las que se insertó Mirena o el DIU de cobre, 73% de estas mujeres tenían información disponible durante los 5 años completos de seguimiento), la incidencia de perforación detectada a lo largo del periodo de 5 años fue 2,0 (IC 95%: 1,6-2,5) por cada 1000 inserciones. La lactancia materna en el momento de la inserción y hasta 36 semanas después del parto se confirmaron como factores de riesgo también en el subgrupo al que se le hizo seguimiento durante 5 años. El riesgo de perforación puede ser mayor en mujeres con el útero en retroversión y hijo. Tras la inserción, se debe realizar de nuevo una exploración siguiendo las recomendaciones de la sección "Exploración/consulta médica"; éstas pueden ser adaptadas a la situación clínica de las mujeres con factores de riesgo de perforación. **Cáncer de mama:** En un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos se observó que existe un ligero aumento del riesgo relativo (RR = 1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están tomando anticonceptivos orales combinados (AOC), principalmente preparados con estrógeno y progestágeno. Este aumento del riesgo desaparece gradualmente en los 10 años siguientes a la suspensión de los AOC. Dado que el cáncer de mama es raro en las mujeres de menos de 40 años, el aumento de casos diagnosticados de cáncer de mama en las usuarias que toman AOC en el momento actual o que los han tomado recientemente, es pequeño en relación con el riesgo total de cáncer de mama. El riesgo de cáncer de mama diagnosticado en usuarias de píldora sólo progestágeno es probablemente de magnitud similar al riesgo asociado con los AOC. No obstante, para los preparados con sólo progestágeno, la evidencia se basa en una población de usuarias mucho más reducida por lo que es menos conclusiva que para los AOC. **Embarazo ectópico:** El riesgo de embarazo ectópico es mayor en mujeres con antecedentes de este tipo de embarazo, cirugía tubárica o infección pélvica. Se debería considerar la posibilidad de un embarazo ectópico en caso de dolor en la zona inferior del abdomen, especialmente si se presenta acompañado de amenorrea o sangrado en mujeres amenorreicas. El riesgo absoluto de embarazo ectópico en usuarias de Mirena es bajo debido a la reducida probabilidad total de embarazo en usuarias de Mirena comparado con las mujeres que no usan ningún anticonceptivo. En un amplio estudio observacional comparativo prospectivo de cohortes con un periodo de observación de 1 año, la tasa de embarazo ectópico con Mirena fue del 0,02%. En los ensayos clínicos, la tasa absoluta de embarazo ectópico con Mirena fue de aproximadamente 0,1% por año, en comparación con 0,3-0,5% por año en mujeres que no usan ningún anticonceptivo. No obstante, si una mujer se queda embarazada con Mirena *in situ*, la probabilidad relativa de que este embarazo sea ectópico aumenta. **Pérdida de los hilos de extracción:** Si los hilos de extracción no se visualizan en el cérvix en los reconocimientos de control, debe excluirse la existencia de embarazo. Los hilos podrían haberse introducido en el canal cervical o en el útero, pudiendo reaparecer en la siguiente menstruación. Una vez descartada la posibilidad de embarazo, normalmente se pueden localizar los hilos explorando cuidadosamente con el instrumental adecuado. Si éstos no se localizan, debe considerarse la posibilidad de una expulsión o perforación. Para verificar la correcta posición del sistema puede emplearse el diagnóstico ecográfico. Si no se dispusiera de éste o no se tuviera éxito, pueden utilizarse técnicas radiográficas para localizar Mirena. **Folicullos aumentados:** Puesto que el efecto anticonceptivo de Mirena se debe principalmente a su acción local, es habitual que se produzcan ciclos ovulatorios con rotura folicular en mujeres en edad fértil. En algunas ocasiones la atresia del folículo se retrasa y la foliculogénesis puede continuar. Estos folículos aumentados son indistinguibles clínicamente de los quistes ováricos. Los folículos aumentados se han diagnosticado en aproximadamente un 12% de las usuarias de Mirena. La mayoría de estos folículos son asintomáticos, aunque en ocasiones pueden acompañarse de dolor pélvico o dispareunia. En la mayoría de los casos, los folículos aumentados desaparecen espontáneamente en un plazo de dos a tres meses de observación. Si esto no ocurriera, se recomienda continuar el seguimiento mediante ecografía y otras medidas diagnósticas o terapéuticas. Sólo en raras ocasiones puede ser necesaria la intervención quirúrgica. **Trastornos psiquiátricos:** Un estado de ánimo deprimido y depresión son reacciones adversas reconocidas debidas al uso de anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8). La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo reconocido asociado al comportamiento suicida y al suicidio. Se debe indicar a las mujeres que se pongan en contacto con su médico en caso de experimentar cambios en el estado de ánimo y síntomas depresivos, incluso si aparecen poco después de iniciar el tratamiento. **Información relevante sobre algunos de los componentes de Mirena:** La estructura en forma de T de Mirena contiene sulfato de bario, que lo hace visible en caso de un reconocimiento por rayos X. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Se pueden producir interacciones con medicamentos inductores o inhibidores de las enzimas microsomales, lo que puede ocasionar un aumento o disminución del aclaramiento de hormonas sexuales. **Sustancias que aumentan el aclaramiento de levonorgestrel:** Fenitoina, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina, y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y los productos que contienen hierba de San Juan. No se conoce la influencia de estos medicamentos sobre la eficacia anticonceptiva de Mirena, pero no se cree que revista mayor importancia debido a su mecanismo de acción local. **Sustancias con efectos variables en el aclaramiento de levonorgestrel:** Cuando se administra con hormonas sexuales, muchos inhibidores de la proteasa HIV/HCV e inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa puede aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de progestina. **Sustancias que disminuyen el aclaramiento de levonorgestrel (inhibidores enzimáticos):** Inhibidores moderados y potentes de CYP3A4 como los antifúngicos azoles (p. ej. fluconazol, itraconazol, ketonazolam, voriconazol), verapamil, macrólidos (p. ej. claritromicina, eritromicina), diltiazem y zumo de pomelo pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de progestina. **Fertilidad, embarazo y lactancia:** **Embarazo:** El uso de Mirena está contraindicado en caso de embarazo o sospecha del mismo, véase sección **Contraindicaciones.** En caso de embarazo accidental con Mirena se recomienda la retirada del sistema, dado que la permanencia *in situ* de cualquier anticonceptivo intrauterino puede incrementar el riesgo de aborto y de parto prematuro. La retirada de Mirena o la exploración del útero pueden dar lugar a un aborto espontáneo. Debe descartarse un embarazo ectópico. Si el anticonceptivo intrauterino no puede retirarse con suavidad debería considerarse la interrupción del embarazo. Si la mujer deseara continuar la gestación y el sistema no pudiera ser retirado, debe informarse sobre los riesgos y las posibles consecuencias para el neonato de un nacimiento prematuro. El desarrollo de dicha gestación debe vigilarse cuidadosamente. Debe instruirse a la mujer para que informe de cualquier síntoma que indique complicaciones de la gestación, tales como el dolor espástico abdominal con fiebre. Debido a la administración intrauterina y a la exposición local a la hormona, se tiene que considerar la posible aparición de efectos virilizantes en el feto. La experiencia clínica sobre el resultado de embarazos bajo tratamientos con Mirena es limitada, debido a la elevada eficacia anticonceptiva. No obstante, debe informarse a la mujer que, hasta la fecha, no hay evidencia de defectos congénitos asociados al empleo de Mirena en los casos en que la gestación se ha llevado a término con Mirena *in situ*. **Lactancia:** La dosis diaria de levonorgestrel y las concentraciones en sangre son menores con Mirena que con cualquier otro anticonceptivo hormonal, aunque se ha encontrado levonorgestrel en la leche materna. Durante la lactancia se transfiere aproximadamente el 0,1% de la dosis de levonorgestrel. Durante la lactancia no se recomiendan los anticonceptivos hormonales como método de primera elección, considerándose los métodos anticonceptivos sólo gestágenos de segunda elección, después de los métodos anticonceptivos no hormonales. No parecen existir efectos deletéreos sobre el crecimiento y desarrollo infantil cuando se emplea Mirena tras seis semanas postparto. Los métodos anticonceptivos con sólo gestágenos no parecen afectar a la cantidad ni a la calidad de la leche materna. **Fertilidad:** Las mujeres vuelven a su fertilidad normal después de retirarse Mirena. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **Reacciones adversas:** Las reacciones adversas son más frecuentes durante los primeros meses tras la inserción, desapareciendo con el empleo prolongado. En usuarias de Mirena, además de las reacciones adversas enumeradas en la sección **Advertencias y precauciones especiales de empleo**, se han notificado las siguientes: Entre las reacciones adversas más frecuentes (ocurren en más del 10% de las usuarias) se encuentran el sangrado uterino/vaginal, que incluye manchado, oligomenorrea, amenorrea, y los quistes benignos de ovario. En mujeres fértiles, el número medio de días de manchado/mes disminuye gradualmente de nueve a cuatro días durante los seis primeros meses de uso. El porcentaje de mujeres con sangrado prolongado (más de ocho días) disminuye de un 20% a un 3% durante los tres primeros meses de uso. En ensayos clínicos, durante el primer año de empleo, un 17% de las mujeres experimentó amenorrea de al menos tres meses de duración. La frecuencia de quistes benignos de ovario depende del método diagnóstico usado. En ensayos clínicos se han diagnosticado folículos aumentados de tamaño en el 12% de las usuarias de Mirena. La mayoría de estos folículos son asintomáticos y desaparecen en tres meses. A continuación se enumeran las reacciones adversas mediante el *MedDRA system organ classes* (MedDRA SOC). Las frecuencias están basadas en datos de ensayos clínicos: Reacciones adversas más frecuentes (≥ 1/10): quistes ováricos benignos, hemorragia uterina/ vaginal incluido manchado, oligomenorrea, amenorrea. Reacciones adversas frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10): estado de ánimo deprimido/ depresión, nerviosismo, disminución de la libido, cefalea, dolor abdominal, náuseas, acné, dolor de espalda, dolor pélvico, dismenorrea, flujo vaginal, vulvovaginitis, mastalgia, dolor de mama, expulsión del DIU, aumento de peso. Reacciones adversas poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100): migraña, distensión abdominal, alopecia, hirsutismo, prurito, eczema, cloasma/ hiperpigmentación cutánea, perforación uterina (Esta frecuencia se basa en un amplio estudio observacional comparativo prospectivo de cohortes en usuarias de DIUs que demostró que la lactancia materna en el momento de la inserción y la inserción hasta 36 semanas después del parto son factores de riesgo independientes para la perforación (ver sección **Advertencias y precauciones especiales de empleo**). En los ensayos clínicos con Mirena en los que se excluyó a las mujeres en periodo de lactancia la frecuencia de perforación fue "rara", enfermedad inflamatoria pélvica, endometritis, cervicitis/ frotis normal de Papanicolaou, clase II, edema. Reacciones adversas raras (≥ 1/10.000 a < 1/1000): rash, urticaria. El término MedDRA más adecuado se utiliza para describir una determinada reacción y sus sinónimos y trastornos relacionados. Infecciones e inflamaciones: Se han notificado casos de septicemia (incluido septicemia con estreptococo del grupo A) tras la inserción de un DIU (ver sección **Advertencias y precauciones especiales de empleo**). Embarazo, parto y enfermedades perinatales: Cuando una mujer se queda embarazada con Mirena *in situ*, aumenta el riesgo relativo de embarazo ectópico. Trastornos del aparato reproductivo y de la mama: Se han notificado casos de cáncer de mama (frecuencia no conocida, ver sección **Advertencias y precauciones especiales de empleo**). **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: <https://www.notificaram.es>. **Sobredosis:** No procede. **DATOS FARMACÉUTICOS: Lista de excipientes:** Elastómero de polidimetilsiloxano; Sílice coloidal anhidra; Polietileno; Sulfato de bario; Óxido de hierro. **Incompatibilidades:** No procede. **Periodo de validez:** 3 años. **Precauciones especiales de conservación:** No requiere condiciones especiales de conservación. **Naturaleza y contenido del envase:** Se presenta envasado de forma individual en un envase blíster termoformado con una cubierta despegable. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Bayer Hispania, S.L., Av. Baix Llobregat 3-5, 08970 Sant Joan Despí (Barcelona), España. **Con receta médica.** Medicamento de diagnóstico hospitalario. Financiado por el Sistema Nacional de Salud, a través de Servicios Farmacéuticos autorizados. PVL: 112,85 €. P.V.P. (IVA): 165,11 €. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Junio 2019. **Para mayor información, consulte la ficha técnica completa.**

REFERENCIAS:

1. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Protocolo de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia en Sangrado Menstrual Abundante (SMA). Prog Obstet Ginecol. 2015;56(10):535-46. 2. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). National Guideline Alliance (UK). Heavy menstrual bleeding (update). 2018. (NICE guideline, No. 88). Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88/resources/heavy-menstrual-bleeding-assessment-and-management-pdf-3837104f2549>. Accedido el 03/09/2020. 3. Ficha técnica de Mirena®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/docthtml/11631538/F1_631538.html. Accedido el 07/09/2020. 4. Gupta J, Kai J, Middleton L, et al. Levonorgestrel intrauterine system versus medical therapy for menorrhagia. N Engl J Med. 2013;368(2):128-37.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Bexsero suspensión inyectable en jeringa precargada. Vacuna meningocócica del grupo B (ADNr, de componentes, adsorbida). **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Una dosis (0,5 ml) contiene:

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

produrida en células *E. coli* mediante tecnología de ADN recombinante ²adsorbida en hidróxido de aluminio (0,5 mg Al³⁺)² NHBA (antígeno de *Neisseria* de unión a heparina), NadA (adhesina A de *Neisseria*), Hfbp (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} |
| | 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 ^d |
| 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 ^d |
| 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 ^e |
| Adolescentes (desde 11 años de edad) y adultos ^f | | | |

^aLa 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. ^bEn caso de retraso en la administración, la dosis de recuerdo no se debe administrar más tarde de los 24 meses de edad. ^cVer sección 5.1. La necesidad y el plazo de otras dosis de recuerdo no han sido determinados. ^dVer sección 5.1. ^eNo 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 (sincope), 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 distonías 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 \leq 28 semanas de gestación) y, en particular, a aquellos con un historial previo de inmadurez respiratoria. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, ésta no debería anularse ni retrasarse. El tapón de la jeringa puede contener látex de caucho natural. Aunque el riesgo de desarrollar reacciones alérgicas es muy pequeño, los profesionales de la salud deberán sopesar los beneficios y los riesgos antes de administrar esta vacuna a pacientes con un historial conocido de hipersensibilidad al látex. Se utiliza kanamicina en el proceso inicial de fabricación y se retira en fases posteriores del proceso. Los niveles de kanamicina, si los hay, son inferiores a 0,01 microgramos por dosis. No se ha establecido la seguridad de uso de Bexsero en las personas con hipersensibilidad a la kanamicina. **Trazabilidad.** Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados. **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 y 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 pertacina 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 (\geq 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 (\geq 1/100) o Frecuentes (\geq 1/100 a $<$ 1/100); Poco frecuentes (\geq 1/1.000 a $<$ 1/100); Raras (\geq 1/10.000 a $<$ 1/1.000); Muy raras ($<$ 1/10.000). Frecuencia no conocida: (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente. Además de las notificaciones realizadas en los ensayos clínicos, se enumeran a continuación las notificaciones voluntarias de reacciones adversas recibidas a escala mundial para Bexsero desde su comercialización. Puesto que estas reacciones se notifican voluntariamente y proceden de una población con un tamaño sin determinar, no siempre es posible calcular su frecuencia de forma fiable y consecuentemente se han listado como frecuencia no conocida. **Lactantes y niños (hasta 10 años de edad)** **Trastornos del sistema inmunológico** Frecuencia no conocida: reacciones alérgicas (incluyendo las reacciones anafilácticas) **Trastornos del metabolismo y de la nutrición** Muy frecuentes: trastornos de la alimentación **Trastornos del sistema nervioso** Muy frecuentes: tendencia al sueño, llanto inusual, cefalea. Poco frecuentes: convulsiones (incluyendo convulsiones febriles). Frecuencia no conocida: episodio hipotónico-hiporreflexo, 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 (\geq 38°C), 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, 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 (\geq 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 de la piel y del tejido subcutáneo** Frecuencia no conocida: erupción. **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, Hfbp, 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 (IMI). 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, Hfbp, 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). En otro ensayo clínico se ha evaluado la inmunogenicidad en lactantes de 2 meses a 5 meses de edad tras dos o tres dosis seguidas de una dosis de recuerdo. 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 niños no vacunados previamente que también recibieron dos dosis en el segundo año de vida, se midió la persistencia de anticuerpos un año después de la segunda dosis (ver Tabla 4). **Inmunogenicidad en lactantes de 2 a 5 meses de edad** **Primovacunación con tres dosis seguidas 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 Hfbp, NadA y PorA P1.4 en ambas pautas de vacunación con Bexsero. Las respuestas bactericidas frente al antígeno NHBA fueron también altas en lactantes vacunados según la pauta de 2, 4 y 6 meses, pero se observó que este antígeno era menos inmunogénico con la pauta de 2, 3 y 4 meses. No se conocen las consecuencias clínicas de la reducción de inmunogenicidad del antígeno NHBA en esta pauta.

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

| Antígeno | | Estudio V72P13 2, 4, 6 meses | Estudio V72P12 2, 3, 4 meses | Estudio V72P16 2, 3, 4 meses |
|-----------|-----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| fhbp | % seropositivo* (IC 95%) | N=1.149 100% (99-100) | N=273 99% (97-100) | N=170 100% (98-100) |
| | GMT hSBA** (IC 95%) | 91 (87-95) | 82 (75-91) | 101 (90-113) |
| NadA | % seropositivo (IC 95%) | N=1.152 100% (99-100) | N=275 100% (99-100) | N=165 99% (97-100) |
| | GMT hSBA (IC 95%) | 635 (606-665) | 325 (292-362) | 396 (348-450) |
| PorA P1.4 | % seropositivo (IC 95%) | N=1.152 84% (82-86) | N=274 81% (76-86) | N=171 78% (71-84) |
| | GMT hSBA (IC 95%) | 14 (13-15) | 11 (9,14-12) | 10 (8,59-12) |
| NHBA | % seropositivo (IC 95%) | N=100 84% (75-91) | N=112 37% (28-46) | N=35 43% (26-61) |
| | GMT hSBA (IC 95%) | 16 (13-21) | 3,24 (2,49-4,21) | 3,29 (1,85-5,83) |

* seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA ≥ 1.5 . **GMT = media geométrica del título de anticuerpos. Los datos sobre la persistencia de los anticuerpos bactericidas 8 meses después de la vacunación con Bexsero a los 2, 3 y 4 meses de edad y 6 meses después de la vacunación con Bexsero a los 2, 4 y 6 meses de edad (antes de la dosis de recuerdo) y los datos de la dosis de recuerdo tras una cuarta dosis de Bexsero administrada a los 12 meses de edad se resumen en la Tabla 3. La persistencia de la respuesta inmune un año después de la dosis de recuerdo se presenta también en la Tabla 3. **Tabla 3. Respuestas de los anticuerpos bactericidas en suero tras una dosis de recuerdo a los 12 meses de edad 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* | N=81 | N=426 |
| | % seropositivo** (IC 95%) | 58% (47-69) | 82% (78-85) |
| | GMT hSBA*** (IC 95%) | 5,79 (4,54-7,39) | 10 (9,55-12) |
| | 1 mes después de la dosis de recuerdo | N=83 | N=422 |
| | % seropositivo (IC 95%) | 100% (96-100) | 100% (99-100) |
| | GMT hSBA (IC 95%) | 135 (108-170) | 128 (118-139) |
| NadA | antes de la dosis de recuerdo | N=79 | N=423 |
| | % seropositivo (IC 95%) | 97% (91-100) | 99% (97-100) |
| | GMT hSBA (IC 95%) | 63 (49-83) | 81 (74-89) |
| | 1 mes después de la dosis de recuerdo | N=84 | N=421 |
| | % seropositivo (IC 95%) | 100% (96-100) | 100% (99-100) |
| | GMT hSBA (IC 95%) | 1.558 (1.262-1.923) | 1.465 (1.350-1.590) |
| PorA P1.4 | antes de la dosis de recuerdo | N=83 | N=426 |
| | % seropositivo (IC 95%) | 19% (11-29) | 22% (18-26) |
| | GMT hSBA (IC 95%) | 1,61 (1,32-1,96) | 2,14 (1,94-2,36) |
| | 1 mes después de la dosis de recuerdo | N=86 | N=424 |
| | % seropositivo (IC 95%) | 97% (90-99) | 95% (93-97) |
| | GMT hSBA (IC 95%) | 47 (36-62) | 35 (31-39) |
| NHBA | antes de la dosis de recuerdo | N=69 | N=100 |
| | % seropositivo (IC 95%) | 25% (15-36) | 61% (51-71) |
| | GMT hSBA (IC 95%) | 2,36 (1,75-3,18) | 8,4 (6,4-11) |
| | 1 mes después de la dosis de recuerdo | N=67 | N=100 |
| | % seropositivo (IC 95%) | 76% (64-86) | 98% (93-100) |
| | GMT hSBA (IC 95%) | 12 (8,52-17) | 42 (36-50) |
| | 12 meses después de la dosis de recuerdo | - | N=291 |
| | % seropositivo (IC 95%) | - | 36% (31-42) |
| | GMT hSBA (IC 95%) | - | 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 seguidas 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 seroposición y las GMT de hSBA fueron altas y similares tras la serie de dos dosis en lactantes de 6 a 8 meses de edad y en niños de 13 a 15 meses de edad. Los datos sobre la persistencia de anticuerpos un año después de las dos dosis a los 13 y a los 15 meses de edad también se resumen en la Tabla 4. **Tabla 4. Respuestas de los anticuerpos bactericidas en suero tras la vacunación con Bexsero a los 6 y 8 meses de edad o a los 13 y 15 meses de edad y persistencia de anticuerpos bactericidas un año después de las dos dosis a los 13 y 15 meses de edad.**

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

* seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA ≥ 1.4 (en el intervalo de 6 a 11 meses de edad) y hSBA ≥ 1.5 (en el intervalo de 12 a 23 meses de edad). **GMT = media geométrica del título de anticuerpos. **Inmunogenicidad en niños de 2 a 10 años de edad** Se ha evaluado en 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 seroposición 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%) | N=99 100% (96-100) | N=287 99% (96-100) |
| | GMT hSBA** (IC 95%) | 140 (112-175) | 112 (96-130) |
| NadA | % seropositivo (IC 95%) | N=99 99% (95-100) | N=291 100% (98-100) |
| | GMT hSBA (IC 95%) | 584 (466-733) | 457 (392-531) |
| PorA P1.4 | % seropositivo (IC 95%) | N=100 98% (93-100) | N=289 99% (98-100) |
| | GMT hSBA (IC 95%) | 42 (33-55) | 40 (34-48) |
| NHBA | % seropositivo (IC 95%) | N=95 91% (83-96) | N=275 95% (92-97) |
| | GMT hSBA (IC 95%) | 23 (18-30) | 35 (29-41) |

* seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA ≥ 1.4 (frente a las cepas de referencia para los antígenos fhbp, NadA, PorA P1.4) y hSBA ≥ 1.5 (frente a la cepa de referencia para el antígeno NHBA). **GMT = media geométrica del título de anticuerpos. 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%) | N=98 100% (96,3-100) | N=54 98% (90,1-99,95) | N=34 100% (89,7-100) |
| | GMT hSBA** (IC 95%) | 107 (84-135) | 76,62 (54-108) | 52,32 (34-81) |
| NadA | % seropositivo (IC 95%) | N=98 100% (96,3-100) | N=54 100% (93,4-100) | N=34 100% (89,7-100) |
| | GMT hSBA (IC 95%) | 631 (503-792) | 370,41 (264-519) | 350,49 (228-540) |
| PorA P1.4 | % seropositivo (IC 95%) | N=98 100% (96,3-100) | N=54 100% (93,4-100) | N=33 100% (89,4-100) |
| | GMT hSBA (IC 95%) | 34 (27-42) | 30,99 (28-49) | 30,75 (20-47) |
| NHBA | % seropositivo (IC 95%) | N=91 75% (64,5-83,3) | N=52 69% (54,9-81,3) | N=34 76% (58,8-89,3) |
| | hSBA GMT (IC 95%) | 12 (7,57-18) | 9,33 (5,71-15) | 12,35 (6,61-23) |

*% seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA ≥ 1.4 (frente a las cepas de referencia para los antígenos fhbp, NadA, PorA P1.4) y hSBA ≥ 1.5 (frente a la cepa de referencia para el antígeno NHBA). **GMT = media geométrica del título de anticuerpos. 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 | N=638 | N=319 | N=86 |
| | % seropositivo* (IC 95%) | 100% (99-100) | 100% (99-100) | 100% (99-100) |
| | GMT hSBA** (IC 95%) | 210 (193-229) | 234 (209-263) | 218 (157-302) |
| | 18-23 meses después de la segunda dosis | N=102 | N=106 | N=49 |
| | % seropositivo (IC 95%) | 82% (74-89) | 81% (72-88) | 84% (70-93) |
| NadA | 1 mes después de la segunda dosis | N=639 | N=320 | N=86 |
| | % seropositivo (IC 95%) | 100% (99-100) | 99% (98-100) | 99% (94-100) |
| | GMT hSBA (IC 95%) | 490 (455-528) | 734 (653-825) | 880 (675-1147) |
| | 18-23 meses después de la segunda dosis | N=102 | N=106 | N=49 |
| | % seropositivo (IC 95%) | 93% (86-97) | 95% (89-98) | 94% (83-99) |
| PorA P1.4 | 1 mes después de la segunda dosis | N=639 | N=319 | N=86 |
| | % seropositivo (IC 95%) | 100% (99-100) | 100% (99-100) | 100% (96-100) |
| | GMT hSBA (IC 95%) | 92 (84-102) | 123 (107-142) | 140 (101-195) |
| | 18-23 meses después de la segunda dosis | N=102 | N=106 | N=49 |
| | % seropositivo (IC 95%) | 75% (65-83) | 75% (66-83) | 86% (73-94) |
| NHBA | 1 mes después de la segunda dosis | N=46 | N=46 | - |
| | % seropositivo (IC 95%) | 100% (92-100) | 100% (92-100) | - |
| | GMT hSBA (IC 95%) | 99 (76-129) | 107 (82-140) | - |

*% seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA ≥ 1.4 . **GMT = media geométrica del título. En el estudio con adolescentes, las respuestas bactericidas después de las dos dosis de Bexsero se estratificaron según un hSBA inferior a 1.4 o igual o mayor a 1.4. Los porcentajes o índices de serorespuesta 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 serorespuesta 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%) | N=369 100% (98-100) | N=179 100% (98-100) | N=55 100% (94-100) |
| | título previo a la vacunación < 1.4 | N=269 | N=140 | N=31 |
| | título previo a la vacunación ≥ 1.4 | 100% (99-100) | 100% (97-100) | 100% (89-100) |
| | % de incremento de 4 veces después de la segunda dosis (IC 95%) | N=369 100% (98-100) | N=179 100% (98-100) | N=55 100% (94-100) |
| | título previo a la vacunación < 1.4 | N=268 | N=140 | N=31 |
| NadA | % seropositivo después de la segunda dosis (IC 95%) | N=427 100% (99-100) | N=211 99% (97-100) | N=64 98% (92-100) |
| | título previo a la vacunación < 1.4 | N=212 | N=109 | N=22 |
| | título previo a la vacunación ≥ 1.4 | 100% (98-100) | 100% (97-100) | 100% (85-100) |
| | % de incremento de 4 veces después de la segunda dosis (IC 95%) | N=426 99% (98-100) | N=211 99% (97-100) | N=64 98% (92-100) |
| | título previo a la vacunación < 1.4 | N=212 | N=109 | N=22 |
| PorA P1.4 | % seropositivo después de la segunda dosis (IC 95%) | N=427 100% (98-100) | N=208 100% (98-100) | N=64 100% (94-100) |
| | título previo a la vacunación < 1.4 | N=212 | N=111 | N=22 |
| | título previo a la vacunación ≥ 1.4 | 100% (98-100) | 100% (97-100) | 100% (85-100) |
| | % de incremento de 4 veces después de la segunda dosis (IC 95%) | N=426 99% (98-100) | N=208 100% (98-100) | N=64 100% (94-100) |
| | título previo a la vacunación < 1.4 | N=211 | N=111 | N=22 |
| NHBA | % seropositivo después de la segunda dosis (IC 95%) | N=2 100% (16-100) | N=9 100% (66-100) | - |
| | título previo a la vacunación < 1.4 | N=44 | N=37 | - |
| | título previo a la vacunación ≥ 1.4 | 100% (92-100) | 100% (91-100) | - |
| | % de incremento de 4 veces después de la segunda dosis (IC 95%) | N=2 100% (16-100) | N=9 89% (52-100) | - |
| | título previo a la vacunación < 1.4 | N=44 | N=37 | - |

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

*% seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA ≥ 1.4 . **GMT = media geométrica del título de anticuerpos. No se ha evaluado la respuesta bactericida en suero al antígeno NHBA. **Inmunogenicidad en poblaciones especiales** Niños y adolescentes con deficiencias del complemento, asplenia, o 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. **Impacto de la vacunación en la incidencia de la enfermedad** En septiembre de 2015 se introdujo Bexsero en el Programa Nacional de Inmunización (PNI) del Reino Unido, con una pauta de dos dosis en lactantes (a los 2 y a los 4 meses de edad) seguida de una dosis de recuerdo (a los 12 meses de edad). En este contexto, Salud Pública de Inglaterra (PHE, por sus siglas en inglés) llevó a cabo un estudio observacional de 3 años a nivel nacional cubriendo a toda la cohorte de nacimiento. Trece años después del programa, se observó una reducción estadísticamente significativa del 75% [ratio de tasas de incidencia de 0,25 (IC 95%: 0,19 - 0,36)] en casos de EMI causada por *Neisseria meningitidis* del grupo B en lactantes elegibles para la vacunación, independientemente del estado de vacunación de los lactantes o de la predicción de cobertura frente a la cepa de meningococo del grupo B. La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Bexsero en uno o más grupos de la población pediátrica para la prevención de la enfermedad meningocócica causada por *Neisseria meningitidis* grupo B (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica). **5.2. Propiedades farmacocinéticas.** No procede. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de toxicidad a dosis repetidas y de toxicidad para la reproducción y el desarrollo. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Cloruro de sodio, Histidina, Sacarosa, Agua para preparaciones inyectables, Para los adsorbentes ver sección 2. **6.2. Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3. Periodo de validez.** 3 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (2°C - 8°C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Suspensión de 0,5 ml en jeringa precargada (vidrio tipo I) con émbolo (goma de bromobutilo tipo I) y tapón protector (goma tipo I o tipo II) con o sin agujas. Envases de 1 o 10 jeringas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Durante el almacenamiento, puede observarse un depósito fino blanquecino en la suspensión que contiene la jeringa precargada. Antes de su uso, la jeringa precargada debe agitarse bien para formar una suspensión homogénea. La vacuna debe inspeccionarse visualmente por si hubiera partículas o decoloración antes de la administración. En caso de que se observaran partículas extrañas u/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.** 02/07/2020. 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 en 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 considerasen 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, se 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 de 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

Referencias: 1. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Acceso enero 2021. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Vacunaciones/VacGruposRiesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_edades.pdf. 2. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación 2016. Preguntas y Respuestas sobre la Vacunación frente a la Enfermedad Meningocócica por Serogrupo B. Acceso enero 2021. Disponible en: http://www.msbs.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/Vacunaciones/docs/VacunacionMeningococo_PoblacionGeneral.pdf. 3. Boletín Oficial de Castilla y León. Nº78. 25 de Abril de 2019. 20762-20765. Acceso enero 2021. Disponible en: <http://boocyl.jcyl.es/boletines/2019/04/25/pdf/BOCYL-D-25042019-41.pdf>. 4. Boletín Oficial de Canarias. BOC-A-2019-126-3325. Acceso enero 2021. Disponible en: <http://www.gobiernodecanarias.org/boc/2019/126/001.html>