

Recomendaciones de alimentación complementaria según los Comités de Nutrición de la AAP, ESPGHAN y AEP

N. Martín¹, R. Picáns¹, R. Leis¹⁻³

¹Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Área Asistencial de Pediatría de la Xerencia de Xestión Integrada de Santiago. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela. España.

²Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago (IDIS). Santiago de Compostela. España. ³Ciber de Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CiberObn)

Resumen

Las recomendaciones en la introducción de la alimentación complementaria (AC) han ido variando a lo largo de las últimas décadas, y aun hoy en día existen algunas diferencias entre regiones y sociedades científicas, unas veces motivadas por la ausencia de suficiente evidencia científica y otras muchas por diferencias culturales en relación con la alimentación. El objetivo principal de esta revisión es recopilar las últimas recomendaciones sobre AC de los Comités de Nutrición de las principales sociedades científicas pediátricas de influencia en nuestro entorno (Asociación Española de Pediatría [AEP], Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica [ESPGHAN] y Academia Americana de Pediatría [AAP]), haciendo especial énfasis en las diferencias que entre ellas pudieran existir.

La definición de AC es compartida por las tres sociedades, y las recomendaciones en relación con su introducción son muy similares entre sí. Establecen que debería iniciarse no antes de los 4 meses pero tampoco más allá de los 6, principalmente por motivos nutricionales y de desarrollo neurológico. De acuerdo con las últimas evidencias científicas publicadas, todas ellas propugnan que tanto los alimentos potencialmente alergénicos como el gluten pueden introducirse con el resto de la AC, en cualquier momento a partir de los 4 meses. Asimismo, ninguna de las tres sociedades realiza recomendaciones acerca de cuál es el mejor método de alimentación para introducir la AC, si bien la ESPGHAN y la AEP comentan la necesidad de que se realicen más estudios comparativos a largo plazo.

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

Palabras clave

Alimentación complementaria, recomendaciones, alimentación del lactante, destete dirigido por lactante, alergia

Abstract

Title: Complementary Feeding according ESPGHAN, AAP and AEP Nutrition Committees recommendations

Recommendations regarding the introduction of complementary feeding (CF) have been changing over the last decades and even today there are some differences between regions and scientific societies. Sometimes discrepancy is motivated by insufficient scientific evidence or differences between food culture. The main aim of this review is to summarize the latest recommendations of the Nutrition Committees of the main pediatric scientific societies with influence in our environment (Spanish Pediatric Association [AEP], European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition [ESPGHAN] and American Academy of Pediatrics [AAP]) in order to emphasize the differences between them.

The definition of CF is the same for the three societies and the introduction recommendations are very similar. They establish the beginning not before 4 months and not beyond 6, mainly due to nutritional and neurological developmental reasons. According to the latest published scientific evidence all of them advocate that both potentially allergenic foods and gluten can be introduced whenever desired, after 4 months of age. None of them recommend any particular method for food introduction, although ESPGHAN and AEP highlight the need for more long-term comparative studies.

©2020 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Complementary feeding, recommendations, infant feeding, baby-led-weaning, allergy

Fecha de recepción: 19/1/2020. Fecha de aceptación: 12/2/2020.

Correspondencia: Rosaura Leis. Área Asistencial de Pediatría de la Xerencia de Xestión Integrada de Santiago. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Universidad de Santiago de Compostela. Travesía de la Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela. Correo electrónico: mariariosaura.leis@usc.es

Introducción

La alimentación complementaria (AC) hace referencia a la introducción de alimentos líquidos, semilíquidos o sólidos diferentes a la lactancia materna o a la leche de fórmula en el niño pequeño, con el fin de satisfacer adecuadamente sus necesidades nutricionales y de desarrollo a partir de una determinada edad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que la leche de fórmula también es parte de la AC¹, probablemente con el fin de promover y enfatizar el valor de la lactancia materna como alimentación exclusiva en los primeros meses de vida. Sin embargo, la mayor parte de los Comités de Nutrición de las sociedades científicas de nuestro entorno consideran que en la práctica este concepto puede resultar confuso para los cuidadores, ya que son muchos los niños que reciben leche de fórmula desde las primeras semanas de vida de manera exclusiva y/o concomitante con la lactancia materna, y aceptan la definición de AC tal y como ya ha sido expuesta²⁻⁵.

Existe unanimidad a la hora de reconocer la importancia de este periodo transicional por el que pasa la alimentación del lactante hasta el año de edad, por las consecuencias que a corto, medio y largo plazo puede tener, tanto a nivel nutricional como madurativo y de desarrollo, si no se hace en el momento y de la manera oportunos.

Las recomendaciones en relación con la introducción de la AC (edad de inicio, secuencia de alimentos a introducir, cantidad, modo y textura, etc.) han ido variando a lo largo de las décadas, y aun en el momento actual existen diferencias motivadas, en algunos casos, por falta de suficiente evidencia científica y, en otros, por diferencias culturales y de costumbres en relación con la alimentación.

El objetivo principal de esta revisión es recopilar las últimas recomendaciones sobre AC de los Comités de Nutrición de las principales sociedades científicas pediátricas, haciendo especial énfasis en las diferencias que entre ellas pudieran existir. Se han tenido en consideración especialmente las últimas publicaciones al respecto de la Asociación Americana de Pediatría (AAP), la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN), y la Asociación Española de Pediatría (AEP). Asimismo, también se ha tenido presente la opinión de la OMS y de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA). Cabe destacar que las sociedades antes mencionadas basan sus principales recomendaciones en las últimas evidencias científicas publicadas al respecto (especialmente ensayos controlados, metaanálisis y revisiones sistemáticas), por lo que son más esperables las coincidencias y puntos en común que las disparidades de opinión. Por otra parte, la AC no pretende sustituir a la lactancia materna, sino complementarla, y en este sentido todas las sociedades científicas recomiendan, tal y como propone la OMS, continuar con la lactancia materna idealmente hasta los 2 años o hasta que madre e hijo lo consideren oportuno.

Edad de inicio de la alimentación complementaria

La lactancia materna exclusiva es el alimento de elección en el niño durante sus primeros 6 meses de vida. Así lo profesó la OMS a principios de este siglo basándose en revisiones sistemáticas que recogían la estimación de la ingesta nutricional de niños sanos, nacidos a término y amamantados, que estaban creciendo de manera adecuada⁶. Partiendo de esta premisa, su recomendación general es la de iniciar la AC a partir de los 6 meses en los niños que reciben lactancia materna, no estando tan claro en aquellos que reciben lactancia adaptada. La AEP, la ESPGHAN y la AAP recomiendan su introducción a partir de los 4-6 meses³⁻⁶. La EFSA sugiere que es mejor hablar de un rango de edad, más que de una edad concreta⁴, que suele estar entre los 4 y los 6 meses.

En cualquier caso, el momento de inicio no debe estar sujeto únicamente a un criterio cronológico sino que ha de individualizarse en cada niño, atendiendo a sus circunstancias personales (requerimientos energéticos y posibles carencias nutricionales, grado de madurez, etc.) y a los factores ambientales que lo rodean (tradiciones y costumbres del hogar, recursos económicos, incorporación de la madre al trabajo, etc.).

Con respecto al **límite inferior** de inicio de la AC, todas las sociedades científicas recomiendan evitar la administración de alimentos diferentes a la leche (materna o de fórmula) antes de los 4 meses de vida^{1,3-6}. En este sentido, la ESPGHAN especifica que no se debería introducir la AC en ningún niño antes de las 17 semanas de vida, o lo que es lo mismo, antes del inicio del 5.º mes².

Las razones para evitar la introducción precoz de la AC son variadas:

- **Inmadurez.** La mayor parte de los lactantes por debajo de esa edad no van a tener el suficiente grado de madurez gastrointestinal y renal como para procesar otro tipo de alimentos adecuadamente. La secreción y función de las enzimas gástricas y pancreáticas, así como la función renal van madurando a lo largo de los primeros meses de vida. No obstante, la EFSA concluye que la función de estos órganos no es un factor limitante para la introducción de la AC una vez que el niño ha desarrollado las habilidades neuromotoras necesarias para ello⁴.
- **Sobrepeso y obesidad.** Varios estudios realizados en la última década sugieren una asociación entre la edad de introducción de la AC y el riesgo de desarrollo de obesidad en la primera infancia⁷⁻¹², especialmente cuando la introducción de los alimentos sólidos tiene lugar por debajo de los 4 meses, tal y como destacan la ESPGHAN y la AEP^{2,9}. Muchos de estos trabajos están sujetos a limitaciones: pequeño tamaño de la muestra, falta de inclusión de importantes factores de confusión como el tipo de lactancia recibida, o el desconocimiento del efecto a largo plazo^{10,11}. Por su parte, la EFSA, en su última revisión, concluye que no hay evidencia de asocia-

ción entre el momento de introducción de la AC y un mayor riesgo de desarrollo de sobrepeso u obesidad⁴. Una reciente publicación de Gingras et al.¹² describe el seguimiento longitudinal de más de 1.000 niños estratificados según el tipo de lactancia recibida y la edad de introducción de la AC (<4 meses, entre los 4 y los 6 meses o >6 meses), teniendo también presentes otros posibles factores de confusión como el índice de masa corporal de los padres. En este estudio se vuelve a encontrar una asociación estadística entre la introducción precoz (por debajo de los 4 meses) de la AC y varias medidas de adiposidad en la infancia y primera adolescencia, independientemente del tipo de lactancia recibida, aunque esta asociación es especialmente fuerte en los niños alimentados con leche de fórmula. También se ha observado que el tipo de alimento ingerido puede influir en el desarrollo de la adiposidad, probablemente entre otros factores por modificar la microbiota intestinal. Así, se ha publicado que la ingesta láctea durante la alimentación complementaria se asocia positivamente con el índice de masa magra y negativamente con *Bacteroides*¹³.

– **Atopia.** En los últimos años ha habido muchas publicaciones acerca de la posible influencia de la edad de introducción de la AC y el riesgo o la prevención de enfermedades atópicas, incluyendo las alergias alimentarias. La AAP, tanto en 2008 como en 2019, a la luz de las evidencias científicas publicadas hasta el momento, reafirma que la lactancia materna exclusiva durante los primeros 3-4 meses de vida reduce la incidencia acumulada de eczema en los primeros 2 años de vida, y algunas evidencias sugieren que su prolongación más allá de los 3-4 meses, exclusiva o no, podría tener un efecto protector frente al desarrollo de sibilancias hasta los 2 años, o incluso frente al desarrollo de asma hasta los 5 años, aunque todos estos hallazgos deberían ser corroborados por más estudios^{14,15}.

– **Riesgo de destete.** Todas las sociedades científicas apoyan los beneficios que supone la lactancia materna, tanto para el niño como para la madre, especialmente en los primeros meses de vida. A este respecto, la AEP especifica que la introducción precoz de la AC podría favorecer un destete también precoz, con las consecuencias que esto conllevaría⁵.

Con respecto al **límite superior** de inicio, la ESPGHAN especifica, en consonancia con la opinión del resto de los Comités de Nutrición, que el inicio de la AC no debería demorarse más allá de las 26 semanas de vida, o lo que es lo mismo, más allá del inicio del 7.º mes², y las razones son múltiples:

– **Necesidades nutricionales.** A partir de los 6 meses los aportes nutricionales que la mayor parte de los niños precisan para satisfacer sus necesidades de crecimiento y desarrollo no se alcanzan con el aporte exclusivo de leche (materna o adaptada), de ahí que todas las sociedades científicas recomienden no retrasar la AC más allá de esa edad^{2,4}. Tanto la ESPGHAN como la EFSA y la AEP hacen referencia expresa a que hay niños que probablemente antes de los 6 meses van

a necesitar más energía y aporte de micronutrientes, especialmente de hierro y vitamina D: niños con lactancia materna exclusiva cuyas madres reciben alimentación deficiente o tienen pocas reservas nutricionales, lactantes con elevada velocidad de crecimiento o nacidos pretérmino, entre otros^{2,4,5}.

– **Desarrollo y adquisición de habilidades motoras.** En torno a los 4-6 meses de edad se van produciendo en la mayor parte de los niños una serie de cambios madurativos que predisponen al inicio de la AC: mejor control de los movimientos del cuello y posteriormente sedestación, pérdida del reflejo de extrusión lingual, control de los movimientos labiales, deglución voluntaria, etc. El hecho de estar neurológica y fisiológicamente preparado para iniciar la AC no tiene por qué ser una razón para su inicio, pero la ESPGHAN matiza que existe una «ventana de oportunidad» para la diversificación de los sabores y texturas en la dieta del lactante, de tal manera que una introducción muy tardía de la AC podría asociarse con más frecuencia a un posterior rechazo de determinados alimentos y a trastornos en la masticación y deglución^{2,16}. A este respecto la AEP destaca que la introducción tardía puede asociarse con peor aceptación de nuevas texturas y sabores, y con mayor posibilidad de alteración de las habilidades motoras orales⁵.

– **Atopia.** Ya en 2008 la AAP comunicó que no había suficiente evidencia que justificase el retraso en la introducción de alimentos alergénicos (cacahuete, huevo, pescado) más allá de los 4 a 6 meses de edad para la prevención de enfermedad atópica¹⁴. Revaluadas las publicaciones más recientes sobre AC y alergia, la AAP mantiene esta misma premisa en 2019¹⁵. Asimismo, hace hincapié en los hallazgos de un ensayo controlado, el ensayo LEAP (Learning Early About Peanut Allergy)¹⁷, en el que se ha evidenciado que la introducción del cacahuete entre los 4 y 6 meses de edad en niños con alto riesgo alérgico (es decir, con un familiar de primer grado con enfermedad alérgica documentada) reduce en ellos el riesgo de desarrollar alergia al cacahuete^{15,18}. Los hallazgos son menos contundentes en relación con la introducción del huevo.

Tipo de alimentos a introducir

Ya ha sido enfatizada la importancia que la lactancia (materna o adaptada) sigue teniendo durante toda la infancia del niño, especialmente durante su primer año de vida, e idealmente hasta el segundo, recomendándose el mantenimiento de unos 500 mL de aporte al día. Es por ello que la AC no tendrá nunca como objetivo sustituir la lactancia, sino complementarla en aquello en que no es suficiente a partir de una determinada edad (habitualmente los 6 meses de edad, pero a veces antes: 4-5 meses). Los recién nacidos a término nacen con unas reservas de hierro suficientes que empiezan a disminuir a partir de los 4-6 meses; por este motivo la ESPGHAN enfatiza la necesidad de administrar alimentos ricos en hierro durante la intro-

ducción de la AC, especialmente en los niños amamantados². Los lactantes que demoran la introducción de la AC tienen más riesgo de desarrollar carencias nutricionales, especialmente de hierro, pero también de cinc y vitamina D, por lo que la AAP y la AEP también destacan la importancia de dar prioridad a los alimentos ricos en estos nutrientes (carne, cereales fortificados, etc.), especialmente en los niños que reciben lactancia materna exclusiva, por su bajo contenido en ellos^{3,5}.

La secuencia u orden a seguir en la introducción de los alimentos es probablemente uno de los puntos que más han variado a lo largo de las últimas décadas, especialmente en lo que respecta al gluten y a alimentos potencialmente más alergénicos, debido a los resultados de recientes estudios multicéntricos y revisiones sistemáticas. Eso sin olvidar la variabilidad condicionada por las propias costumbres y tipos de alimentos disponibles en las diferentes regiones y países. La mayor parte de las sociedades recomiendan, en todo caso, introducirlos de manera paulatina y con intervalos de unos días entre alimentos nuevos, para comprobar la tolerancia del niño^{2,4,5,19}.

– **Alimentos potencialmente alergénicos.** No hay evidencia científica que justifique el retraso en la introducción de alimentos potencialmente alergénicos (como huevos, pescado o frutos secos) con el fin de disminuir el riesgo de enfermedad atópica. Es por ello que tanto la AEP como la AAP y la ESPGHAN apoyan que estos alimentos pueden ser introducidos en cualquier momento entre los 4 y los 11 meses, una vez iniciada la AC^{2,3,5}. Asimismo la AAP especifica que los niños con alto riesgo de alergia al cacahuete no deberían retrasar la introducción de este fruto seco más allá del año de vida porque se ha evidenciado que hacerlo antes reduce en ellos el riesgo de desarrollo de alergia al cacahuete¹⁸.

– **Gluten.** Las sociedades científicas, a raíz de los últimos estudios multicéntricos y prospectivos publicados en relación con la introducción del gluten y el riesgo de desarrollo de enfermedad celíaca, han modificado recientemente sus recomendaciones al respecto. En 2008 la ESPGHAN, basándose en estudios observacionales, recomendaba su introducción no antes de los 4 meses ni más tarde de los 7, tratando de hacerlo mientras el niño estuviese recibiendo lactancia materna. En 2016 revisó y actualizó estas recomendaciones²⁰, comunicando que ni la lactancia materna ni el recibir lactancia materna mientras se introduce el gluten han demostrado reducir el riesgo de enfermedad celíaca, y que este puede ser introducido en cualquier momento entre los 4 y los 12 meses de edad. Asimismo recomienda hacerlo de manera progresiva, si bien la cantidad óptima a introducir no ha sido bien establecida²⁰. Tampoco se ha relacionado la edad de introducción del gluten o el estar recibiendo lactancia materna durante la misma con el riesgo de desarrollo de diabetes tipo 1. La AEP, la EFSA y la AAP ratifican que en lo que respecta al riesgo de enfermedad celíaca, el gluten puede introducirse a la misma edad que el resto de AC, independientemente del tipo de lactancia recibida^{3,5}.

– **Leche de vaca.** Todas las sociedades recomiendan no introducir la leche de vaca como bebida principal antes del año de edad, por su alto contenido en solutos renales y deficiencia en micronutrientes, si bien pueden introducirse antes (a partir de los 9-10 meses) pequeñas cantidades a través de productos que contengan leche de vaca en su composición, como yogures o galletas. El consumo de demasiada leche de vaca se ha asociado con un exceso de aporte de energía, grasa y proteínas, y con un bajo aporte de hierro. En función del estado nutricional y la alimentación de cada niño, tanto la AEP como la EFSA sugieren que las leches de crecimiento pueden ser una opción a partir de los 12 meses, y hasta los 2 o 3 años de edad, para complementar la alimentación infantil y alcanzar los requerimientos de hierro, omega 3 o vitamina D^{4,19}. Asimismo ha de mencionarse que las bebidas vegetales, por su composición, no deben consumirse de forma exclusiva antes del año de vida y que no son un alimento completo ni una alternativa nutricional a la leche de vaca, tal y como ha quedado ratificado en la exhaustiva revisión de Vitoria et al.^{21,22}.

– **Zumos de frutas.** La AAP no recomienda ofrecer zumos antes de los 6 meses de edad, ni darlos posteriormente en sustitución de la fruta³. La ESPGHAN no establece límite de edad, pero sí recomienda durante la introducción de la AC minimizar el consumo de azúcares libres, entre los que incluye azúcares naturalmente presentes en jarabes y zumos de frutas, así como también evitar otras bebidas azucaradas². La AEP destaca el hecho de que los zumos de frutas no ofrecen ningún beneficio nutricional respecto a la fruta entera, y aludiendo a recomendaciones de la OMS, aconseja limitar el consumo de productos con elevado contenido en azúcares, como los zumos o batidos de frutas comerciales y bebidas o postres lácteos azucarados⁵.

Forma de introducción

La AC incluye en su definición todo tipo de alimentos diferentes a la leche materna o de fórmula, independientemente de su textura: líquida, semisólida o sólida. Cada una de estas consistencias precisa, por parte del niño, una serie de habilidades neuromotoras que le permitan gestionarlas (control cefálico, disminución del reflejo de extrusión lingual, etc.), y que se estima que aparecen en la mayoría de los niños entre los 3 y 4 meses para los alimentos triturados recibidos por cuchara y entre los 5 y 7 meses, progresivamente, para el resto de texturas.

En el año 2000 la AAP recomendaba precaución con respecto a la introducción de trozos de comida duros y pequeños durante los primeros 2 o 3 años de vida²³. En los últimos años son muchos los que han empezado a cuestionar la necesidad de los triturados, extendiéndose la práctica del llamado *baby-led-feeding* (BLW, por sus siglas en inglés) o «alimentación guiada por el niño», método por el cual se deja que sea el propio niño el que coja directamente los alimentos con sus manos, y en la

cantidad deseada por él, en vez de recibirlos de un adulto a través de una cuchara. Esto podría suponer un mayor riesgo de deficiencia de ingesta de nutrientes y de sofocación. Algunos estudios no demuestran esta mayor accidentalidad, y se postula que puede deberse a que los niños que realizan la AC tradicional también ingieren alimentos que por su tamaño y dureza no son recomendados. La práctica del *baby-led-weaning* exige la presencia y vigilancia continua de un adulto.

La ESPGHAN concluye afirmando que no hay suficiente evidencia acerca de cuál es el método de alimentación más apropiado: administrar por cuchara o dejar que el niño se alimente por sí mismo². En todo caso, desaconseja el uso prolongado de purés más allá de los 8-10 meses, y recomienda animar a los padres a adoptar una actitud de paternidad responsable y aprender a reconocer las señales de hambre y saciedad en sus hijos².

La AEP enumera las posibles ventajas e inconvenientes de este método de alimentación, que también puede aplicarse de forma mixta con el método tradicional, aludiendo a la necesidad de informar bien a los padres y a la falta de estudios suficientes, sobre todo en lo que respecta a efectos a largo plazo⁵.

Conclusiones

Los Comités de Nutrición de la AEP, la ESPGHAN y la AAP comparten la misma definición de AC, que, a diferencia de la de la OMS, excluye no sólo a la leche materna sino también a la leche de fórmula. Asimismo, sus recomendaciones en relación con la introducción de la AC en el lactante son bastante similares entre sí. Todas ellas proponen su inicio a partir de los 4-6 meses de vida, dependiendo de factores como el estado nutricional del niño o su grado de madurez y desarrollo. La mayor parte de los lactantes sanos estarán nutricionalmente bien cubiertos a través de la lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de vida, pero algunos de ellos (con bajo peso, elevada velocidad de crecimiento, hijos de madres con déficits nutricionales o mal alimentadas...) podrán necesitar antes otro tipo de aportes nutricionales, especialmente de hierro. La ESPGHAN concreta que en ningún caso debería iniciarse la AC antes de las 17 semanas de vida (al inicio del 5.º mes) ni más allá de las 26 semanas (al inicio del 7.º mes). Las tres sociedades, a la luz de las últimas evidencias científicas publicadas, han modificado y actualizado algunas de las recomendaciones que habían profesado previamente. Todas ellas aluden a la ausencia de evidencia que justifique el retraso en la introducción de alimentos potencialmente alergénicos en busca de un menor riesgo de desarrollo de alergia, y que por tanto pueden ser introducidos como parte de la AC a partir de los 4 meses. En lo que respecta a la introducción del gluten y el riesgo de desarrollo de enfermedad celíaca, las tres sociedades concluyen afirmando que el gluten también puede introducirse en cualquier momento entre los 4 y los 12 meses, aunque de manera progresiva durante las primeras semanas. En relación con la forma de administrar la AC (a través de purés por cuchara o

dejando que sea el niño el que se autorregule y coja directamente el alimento [el llamado *baby-led-weaning*]), tanto la ESPGHAN como la AEP afirman que actualmente no hay suficiente evidencia para determinar cuál es el mejor método de alimentación, y serán necesarios más estudios para conocer los efectos a largo plazo del segundo de ellos en comparación con el método tradicional.

Bibliografía

1. World Health Organization (WHO). Complementary feeding: report of the global consultation and summary of guiding principles. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2001 [consultado 28 Dic 2019]. Disponible en: https://www.who.int/nutrition/publications/Complementary_Feeding.pdf
2. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Embleton N, Fidler Mis N, et al. Complementary feeding: a position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64(1): 119-132.
3. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Complementary feeding. En: Kleinman RE, Freer FR (eds.). *Pediatric Nutrition*. 7th edition. Elk Grove Village. 2014. p. 23-139.
4. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens); Castenmiller J, De Henauw S, Hirsch-Ernst K-I, Keranay J, Maciuk A, Mangelsdorf I, et al. Scientific opinion on the appropriate age range for introduction of complementary feeding into an infant's diet. *EFSA Journal.* 2019; 17(9): 5.780, 241 pp. Disponible en: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5780>
5. Gómez Fernández-Vegue M. Comité de Lactancia Materna y Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Recomendaciones de la Asociación Española de Pediatría sobre la alimentación complementaria (2018) [consultado 28 Dic 2019]. Disponible en: https://aeped.es/sites/default/files/documentos/recomendaciones_aep_sobre_alimentacio_n_complementaria_nov2018
6. World Health Organization (WHO). 2002. 55th World Health Assembly. Infant and young child nutrition [consultado 28 Dic 2019]. Disponible en: https://www.who.int/nutrition/topics/WHA55.25_1ycn_en.pdf
7. Papoutsou S, Savva SC, Hunsberger M, Jilani H, Michels N, Ahrens W, et al; IDEFICS Consortium. Timing of solid food introduction and association with later childhood overweight and obesity: the IDEFICS study. *Matern Child Nutr.* 2018; 14: e12471.
8. Seach KA, Dharmage SC, Lowe AJ, Dixon JB. Delayed introduction of solid feeding reduces child overweight and obesity at 10 years. *Int J Obes.* 2010; 34(10): 1.475-1.479.
9. Huh SY, Rifas-Shiman SL, Taveras EM, Oken E, Gillman MW. Timing of solid food introduction and risk of obesity in preschool-aged children. *Pediatrics.* 2011; 127(3): e544-e551.
10. Pearce J, Taylor MA, Langley-Evans SC. Timing of the introduction of complementary feeding and risk of childhood obesity: a systematic review. *Int J Obes.* 2013; 37(10): 1.295-1.306.
11. Moorcroft KE, Marshall JL, McCormick FM. Association between timing of introducing solid foods and obesity in infancy and childhood: a systematic review. *Matern Child Nutr.* 2011; 7(1): 3-26.
12. Gingras V, Aris IM, Rifas-Shiman SL, et al. Timing of complementary feeding introduction and adiposity throughout childhood. *Pediatrics.* 2019; 144(6). pii: e20191320. doi:10.1542/peds.2019-1320.

13. Smith-Brown P, Morrison M, Krause L, Davies PSW. Microbiota and body composition during the period of complementary feeding. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019; 69(6): 726-732.
14. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Allergy and Immunology. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics.* 2008; 121(1): 183-191.
15. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Allergy and Immunology. The effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, hydrolyzed formulas, and timing of introduction of allergenic complementary foods. *Pediatrics.* 2019; 143(4): e20190281.
16. Coulthard H, Harris G, Emmett P. Delayed introduction of lumpy foods to children during the complementary feeding period affects child's food acceptance and feeding at 7 years of age. *Matern Child Nutr.* 2009; 5(1): 75-85.
17. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, et al.; LEAP Study Team. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med.* 2015; 372(9): 803-813.
18. Sicherer SH. New guidelines detail use of 'infant-safe' peanut to prevent allergy. *AAP News.* 2017, January 5 [consultado 28 Dic 2019]. Disponible en: <http://www.aapublications.org/news/2017/01/05/PeanutAllergy010517>
19. Dalmau J, Moreno JM. Alimentación complementaria: puesta al día. *Pediatr Integral.* 2017; XXI(1): 47.e1-47.e4.
20. Szajewska H, Shamir R, Mearin L, Ribes-Koninckx C, Catassi C, Domellöf M, et al. Gluten introduction and the risk of coeliac disease: a position paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 62(3): 507-513.
21. Vitoria I, Moreno-Villares JM, Dalmau J. Errores dietéticos en el lactante: las bebidas vegetales (parte 1). *Acta Pediatr Esp.* 2015; 73(8): 195-202.
22. Vitoria I, Moreno-Villares JM, Dalmau J. Errores dietéticos en el lactante: las bebidas vegetales (parte 2). *Acta Pediatr Esp.* 2015; 73(9): 229-235.
23. Kleinman RE. American Academy of Pediatrics recommendations for complementary feeding. *Pediatrics.* 2000; 106(5): 1.274.

Estilsona[®]

gotas orales en suspensión - 10 ml
prednisolona esteaglató

Dosis media: 3 gotas por kg de peso dos veces al día
(Utilizando el gotero que se acompaña)

7 mg/ml¹

Registrada en la Agencia Española del Medicamento (AEMPS) con el n.º: 47546. CN: 653619-3.

Condiciones de dispensación: Con receta médica. Tratamiento de Larga Duración (TLD).

Condiciones de conservación: Normales (no superior a 30 °C).

1. Desde enero 2017, la concentración se expresa en mg de prednisolona por ml (AEM y PS)

**LABORATORIOS
SONPHAR, S.L.**

Calle París 64, esc. C, 1.º 3.ª
08029 Barcelona

Tel.: 93 232 59 95 / Fax: 93 245 60 08

info@sonphar.com

BARCELONA (SPAIN)

Acta

PEDIÁTRICA ESPAÑOLA

TU REVISTA DE PEDIATRÍA
AÚN MÁS ACCESIBLE



síguenos en



@actapediatrica



facebook.com/
ActaPediatica

ENTRA EN

www.actapediatrica.com

y regístrate gratuitamente

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. BEXSERO suspensión inyectable en jeringa precargada. Vacuna meningocócica del grupo B (ADNr, de componentes, adsorbida) **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Una dosis (0,5 ml) contiene: Proteína recombinante de fusión NHBA de *Neisseria meningitidis* del grupo B^{1,2,3} 50 microgramos. Proteína recombinante NadA de *Neisseria meningitidis* del grupo B^{1,2,3} 50 microgramos. Proteína recombinante de fusión fhbp de *Neisseria meningitidis* del grupo B^{1,2,3} 50 microgramos. Vesículas de la membrana externa (OMV) de *Neisseria meningitidis* grupo B cepa N29B/254 medidas como la cantidad total de proteína que contiene el PorA P1.4² 25 microgramos; producida en células *E. coli* mediante tecnología de ADN recombinante. ² adsorbida en hidróxido de aluminio (0,5 mg Al³⁺). ³ NHBA (antígeno de *Neisseria* de unión a heparina), NadA (adhesina A de *Neisseria*), fhbp (proteína de unión al factor H). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Suspensión inyectable. Suspensión líquida blanca opalescente. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Bexsero está indicado para la inmunización activa de individuos a partir de 2 meses de edad frente a la enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* grupo B. El impacto de la enfermedad invasiva en diferentes grupos de edad, así como la variabilidad de la epidemiología del antígeno para cepas del grupo B en diferentes áreas geográficas debe tenerse en cuenta al vacunar. Ver sección 5.1 para información sobre protección frente a cepas específicas del grupo B. El uso de esta vacuna debe seguir las recomendaciones oficiales. **4.2. Posología y forma de administración.** Posología

Tabla 1. Resumen de posología.

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

^a La primera dosis no debe administrarse antes de los 2 meses de edad. La seguridad y eficacia de Bexsero en lactantes de menos de 8 semanas no se ha establecido. No se dispone de datos. ^b En caso de retraso en la administración, la dosis de recuerdo no se debe administrar más tarde de los 24 meses de edad. ^c Ver sección 5.1. La necesidad y el plazo de otras dosis de recuerdo no han sido determinados. ^d Ver sección 5.1. ^e No hay datos sobre los adultos mayores de 50 años. **Forma de administración** La vacuna se administra mediante inyección intramuscular profunda, preferiblemente en la zona anterolateral del muslo en lactantes o en la zona del músculo deltoides 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 alérgica tras la administración de la vacuna. En relación con la vacunación, pueden producirse reacciones de ansiedad, tales como reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones de estrés, como respuesta psicógena a la inyección con aguja (ver sección 4.8). Es importante contar con los procedimientos necesarios para evitar que el paciente se lesione a causa de un desfallecimiento. Esta vacuna no debe administrarse en pacientes con trombocitopenia o trastornos de la coagulación que pudieran contraindicar la inyección intramuscular, a no ser que el posible beneficio supere claramente el riesgo de administración. Al igual que con cualquier vacuna, es posible que la vacunación con Bexsero no proteja a todos los receptores de la vacuna. No se espera que Bexsero proporcione protección frente a todas las cepas circulantes de meningococo del grupo B (ver sección 5.1). Al igual que con muchas vacunas, los profesionales sanitarios deben saber que puede producirse una elevación de temperatura tras la vacunación de lactantes y niños (menos de 2 años de edad). La administración profiláctica de antipiréticos en el momento de la vacunación y justo después de ésta puede reducir la incidencia y la intensidad de las reacciones febriles. La medicación antipirética debe iniciarse según las directrices locales en lactantes y niños (menores de dos años). Es posible que las personas con capacidad de respuesta inmune disminuida, ya sea por el uso de terapia inmunosupresora, un trastorno genético u otras causas, tengan una menor respuesta de anticuerpos a la inmunización activa. Se dispone de datos de inmunogenicidad en sujetos con deficiencias del complemento, asplenia o disfunciones esplénicas (ver sección 5.1). Los sujetos con deficiencias del complemento hereditarias (por ejemplo, deficiencias de C3 o C5) y los sujetos que están recibiendo tratamientos que inhiben la activación del complemento terminal (por ejemplo, eculizumab) tienen un mayor riesgo de enfermedad invasiva causada por *Neisseria meningitidis* del grupo B, incluso aunque desarrollen anticuerpos después de la vacunación con Bexsero. No existen datos sobre el uso de Bexsero en sujetos mayores de 50 años y los datos son limitados en pacientes con condiciones médicas crónicas. Deberá considerarse el posible riesgo de apnea y la necesidad de control respiratorio durante 48-72 horas tras la primovacunación en lactantes muy prematuros (nacidos < 28 semanas de gestación) y, en particular, a aquellos con un historial previo de inmadurez respiratoria. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, ésta no debería anularse ni retrasarse. El tapón de la jeringa puede contener látex de caucho natural. Aunque el riesgo de desarrollar reacciones alérgicas es muy pequeño, los profesionales de la salud deberán sopesar los beneficios y los riesgos antes de administrar esta vacuna a pacientes con un historial conocido de hipersensibilidad al látex. Se utiliza kanamicina en el proceso inicial de fabricación y se retira en fases posteriores del proceso. Los niveles de kanamicina, si los hay, son inferiores a 0,01 microgramos por dosis. No se ha establecido la seguridad de uso de Bexsero en las personas con hipersensibilidad a la kanamicina. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** **Uso con otras vacunas** Bexsero se puede administrar de manera simultánea con cualquiera de los siguientes antígenos de vacuna, ya sea como vacunas monovalentes o combinadas: difteria, tétanos, tos ferina acelular, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomiéltis inactivada, hepatitis B, conjugado neumocócico heptavalente, sarampión, paperas, rubéola, varicela y conjugado meningocócico de los grupos A, C, W, Y. Los estudios clínicos demostraron que las respuestas inmunes de las vacunas habituales coadministradas no resultaron afectadas por la administración simultánea de Bexsero, según índices de respuesta de anticuerpos no inferiores a los de las vacunas habituales administradas solas. En varios estudios se dieron resultados inconsistentes en las respuestas al poliovirus inactivado tipo 2 y al serotipo neumocócico 6B conjugado y también se observaron títulos de anticuerpos inferiores al riesgo predefinido de tos ferina, sin embargo, todos estos datos no sugieren una interferencia clínica significativa. Debido a un aumento 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 respues-

ta 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 ($\geq 38^\circ\text{C}$) en un 69% al 79% de los sujetos cuando Bexsero se coadministraba con vacunas habituales (que contienen los siguientes antígenos: conjugado neumocócico heptavalente, difteria, tétanos, tos ferina acelular, hepatitis B, poliomiéltis 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, parcialmente relacionadas con la vacunación se han clasificado por frecuencia. Frecuencias definidas como: Muy frecuentes: ($\geq 1/10$) Frecuentes: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) Poco frecuentes: ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) Raras: ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) Muy raras: ($< 1/10.000$) Frecuencia no conocida: (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente. Además de las notificaciones realizadas en los ensayos clínicos, se enumeran a continuación las notificaciones voluntarias de reacciones adversas recibidas a escala mundial para Bexsero desde su comercialización. Puesto que estas reacciones se notifican voluntariamente y proceden de una población con un tamaño sin determinar, no siempre es posible calcular su frecuencia de forma fiable y consecuentemente se han listado como frecuencia no conocida. **Lactantes y niños (hasta 10 años de edad)** **Trastornos del sistema inmunológico** Frecuencia no conocida: reacciones alérgicas (incluyendo las reacciones anafilácticas). **Trastornos del metabolismo y de la nutrición** Muy frecuentes: trastornos de la alimentación. **Trastornos del sistema nervioso** Muy frecuentes: tendencia al sueño, llanto inusual, cefalea. Poco frecuentes: convulsiones (incluyendo convulsiones febriles). Frecuencia no conocida: episodio hipotónico-hiporrespuesta, 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 ($\geq 38^\circ\text{C}$), dolor agudo a la presión en el lugar de la inyección (incluyendo dolor intenso en el lugar de la inyección definido como llanto cuando se mueve la extremidad en la que se administró la inyección), eritema en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, irritabilidad. Poco frecuentes: fiebre ($\geq 40^\circ\text{C}$). Frecuencia no conocida: reacciones en el lugar de la inyección (incluyendo hinchazón extensa de la extremidad vacunada, ampollas en el lugar de la inyección o en el área que la rodea y nódulo en el lugar de la inyección que puede permanecer durante más de un mes). **Adolescentes (desde 11 años de edad) y adultos.** **Trastornos del sistema inmunológico** Frecuencia no conocida: reacciones alérgicas (incluyendo las reacciones anafilácticas). **Trastornos del sistema nervioso** Muy frecuentes: cefalea. Frecuencia no conocida: síncope o respuestas vasovagales a la inyección, irritación meníngea (de forma esporádica, se han notificado, poco después de la vacunación, signos de irritación meníngea tales como rigidez de nuca o fotofobia). Estos síntomas han sido de naturaleza leve y transitoria. **Trastornos gastrointestinales** Muy frecuentes: náuseas. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo** Muy frecuentes: migraña, artralgia. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración** Muy frecuentes: dolor agudo a la presión en el lugar de la inyección (incluyendo dolor intenso en el lugar de la inyección definido como dolor que impide realizar la actividad diaria normal), hinchazón en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, malestar general. Frecuencia no conocida: fiebre, reacciones en el lugar de la inyección (incluyendo hinchazón extensa de la extremidad vacunada, ampollas en el lugar de la inyección o en el área que la rodea y nódulo en el lugar de la inyección que puede permanecer durante más de un mes). **Notificación de sospechas de reacciones adversas** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, www.notificaram.es. **4.9. Sobredosis.** La experiencia de sobredosis es limitada. En caso de sobredosis, se recomienda el control de las funciones vitales y el posible tratamiento de los síntomas. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: vacunas meningocócicas, código ATC: J07AH09. **Mecanismo de acción** La inmunización con Bexsero está pensada para estimular la producción de anticuerpos bactericidas que reconocen a los antígenos de vacuna NHBA, NadA, fhbp, y PorA P1.4 (el antígeno inmunodominante presente en el componente de OMV) y que se espera que protejan frente a la enfermedad meningocócica invasiva (IMD). Como estos antígenos se expresan de forma variada en diferentes cepas, los meningococos que los expresan en niveles suficientes son susceptibles de eliminación por los anticuerpos provocados por la vacuna. El sistema de tipificación del antígeno meningocócico (MATS) se desarrolló para relacionar perfiles de antígenos de distintas cepas de bacterias meningocócicas del grupo B con la eliminación de las cepas en el ensayo bactericida en suero con complemento humano (hSBA). Un estudio de aproximadamente 1.000 cepas aisladas diferentes de bacterias meningocócicas invasivas del grupo B durante 2007-2008 en 5 países europeos mostró que, dependiendo del país de origen, entre el 73% y el 87% de las cepas aisladas de bacterias meningocócicas del grupo B tenían un perfil de antígeno de MATS adecuado que podía ser cubierto por la vacuna. En general, el 78% (límites de confianza del 95% de 63-90%) de aproximadamente 1.000 cepas estudiadas resultó potencialmente susceptible a los anticuerpos inducidos por la vacuna. **Eficacia clínica** La eficacia clínica de Bexsero no se ha evaluado mediante ensayos clínicos. La eficacia de la vacuna se ha deducido demostrando la inducción de respuestas de anticuerpos bactericidas en suero a cada uno de los antígenos de la vacuna (ver sección de Inmunogenicidad). **Inmunogenicidad** Las respuestas de los anticuerpos bactericidas en suero a cada uno de los antígenos de vacuna NadA, fhbp, NHBA y PorA P1.4 se evaluaron mediante un grupo de cuatro cepas meningocócicas de referencia del grupo B. Se midieron los anticuerpos bactericidas frente a estas cepas mediante el ensayo bactericida en suero utilizando suero humano como fuente del complemento (hSBA). No hay datos disponibles de todas las pautas de vacunación que utilizan la cepa de referencia para NHBA. La mayoría de los estudios de inmunogenicidad primaria se realizaron como ensayos clínicos aleatorizados, controlados y multicéntricos. Se evaluó la inmunogenicidad en lactantes, niños, adolescentes y adultos. **Inmunogenicidad en lactantes y niños** En estudios con lactantes, los participantes recibieron tres dosis de Bexsero a los 2, 4 y 6 o 2, 3 y 4 meses de edad y una dosis de recuerdo en

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

Tabla 2. Respuestas de los anticuerpos bactericidas en suero 1 mes después de la tercera dosis de Bexsero administrado a los 2, 3, 4 o 2, 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* (IC95%)	N=1149 100% (99-100)	N=273 99% (97-100)	N=170 100% (98-100)
	GMT hSBA** (IC 95%)	91 (87-95)	82 (75-91)	101 (90-113)
NadA	% seropositivo (IC 95%)	N=1152 100% (99-100)	N=275 100% (99-100)	N=165 99% (97-100)
	GMT hSBA (IC 95%)	635 (606-665)	325 (292-362)	396 (348-450)
PorA P1.4	% seropositivo (IC 95%)	N=1152 84% (82-86)	N=274 81% (76-86)	N=171 78% (71-84)
	GMT hSBA (IC 95%)	14 (13-15)	11 (9,14-12)	10 (8,59-12)
NHBA	% seropositivo (IC 95%)	N=100 84% (75-91)	N=112 37% (28-46)	N=35 43% (26-61)
	GMT hSBA (IC 95%)	16 (13-21)	3,24 (2,49-4,21)	3,29 (1,85-5,83)

*% seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA ≥ 1.5 . **GMT = media geométrica del título de anticuerpos. Los datos sobre la persistencia de los anticuerpos bactericidas 8 meses después de la vacunación con Bexsero a los 2, 3 y 4 meses de edad y 6 meses después de la vacunación con Bexsero a los 2, 4 y 6 meses de edad (antes de la dosis de recuerdo) y los datos de la dosis de recuerdo tras una cuarta dosis de Bexsero administrada a los 12 meses de edad se resumen en la Tabla 3. La persistencia de la respuesta inmune un año después de la dosis de recuerdo se presenta también en la Tabla 3.

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

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

*El momento antes de la dosis de recuerdo representa la persistencia de anticuerpos bactericidas 8 meses después de la vacunación con Bexsero a los 2, 3 y 4 meses de edad y 6 meses después de la vacunación con Bexsero a los 2, 4 y 6 meses. *** seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA ≥ 1.5 . ***GMT = media geométrica del título de anticuerpos. En un estudio adicional en niños de 4 años de edad que recibieron la pauta completa de primovacunación y de recuerdo mientras eran lactantes, se observó un descenso en los títulos de anticuerpos frente a los antígenos PorA P1.4 y fHbp (que alcanzaron el 9%-10% y el 12%-20% de los sujetos con hSBA ≥ 1.5 , respectivamente). En el mismo estudio, la respuesta a una dosis adicional fue indicativo de memoria inmunológica, ya que el 81%-95% de los sujetos alcanzaron un hSBA ≥ 1.5 para el antígeno PorA P1.4 y el 97%-100% lo alcanzaron para el antígeno fHbp tras la vacunación adicional. No se ha establecido la importancia clínica de esta observación ni la necesidad de dosis de recuerdo adicionales para mantener la inmunidad protectora a largo plazo. *Primovacunación con dos dosis seguida de una dosis de recuerdo* En un ensayo clínico adicional de fase 3 se evaluó la inmunogenicidad tras dos dosis de vacunación primaria (a los 3 meses y medio y a los 5 meses de edad) o tras tres dosis de vacunación primaria (a los

2 meses y medio, 3 meses y medio y 5 meses de edad) de Bexsero seguidas de una dosis de recuerdo en lactantes que empezaron la vacunación entre los 2 y 5 meses de edad. Los porcentajes de sujetos seropositivos (es decir, que alcanzan un hSBA de, al menos, 1.4) oscilaron entre el 44% y el 100% un mes después de la segunda dosis, y entre el 55% y el 100% un mes después de la tercera dosis. Un mes tras la dosis de recuerdo administrada 6 meses después de la última dosis, los porcentajes de sujetos seropositivos oscilaron entre el 87% y el 100% para la pauta de dos dosis, y entre el 83% y el 100% para la pauta de tres dosis. Se evaluó la persistencia de anticuerpos en un estudio de extensión en niños de 3 a 4 años de edad. Porcentajes comparables de sujetos fueron seropositivos a los 2-3 años después de haber sido previamente vacunados con dos dosis seguidas de una dosis de recuerdo de Bexsero (oscilando entre el 35% y el 91%) o con tres dosis seguidas de una dosis de recuerdo (oscilando entre el 36% y el 84%). En el mismo estudio, la respuesta a una dosis adicional administrada de 2 a 3 años después de la dosis de recuerdo fue indicativa de memoria inmunológica, tal y como lo demuestra una respuesta robusta de anticuerpos frente a todos los antígenos de Bexsero, que oscila entre el 81% y el 100% y entre el 70% y el 99%, respectivamente. Estas observaciones son consistentes con una adecuada respuesta de primovacunación de 2 dosis o de 3 dosis en la primera infancia seguidas de una dosis de recuerdo de Bexsero. **Inmunogenicidad en lactantes de 6 a 11 meses y en niños de 12 a 23 meses de edad** La inmunogenicidad tras dos dosis administradas con un intervalo de dos meses en niños de 6 a 23 meses se ha documentado en dos estudios cuyos resultados se resumen en la Tabla 4. Frente a cada uno de los antígenos de la vacuna, los índices de serorrespuesta y las GMT de hSBA fueron altos y similares tras la serie de dos dosis en lactantes de 6 a 8 meses de edad y en niños de 13 a 15 meses de edad. Los datos sobre la persistencia de anticuerpos un año después de las dos dosis a los 13 y a los 15 meses de edad también se resumen en la Tabla 4.

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

Antígeno		Intervalo de edad	
		6 a 11 meses de edad	12 a 23 meses de edad
		Edad de vacunación	
		6, 8 meses	13, 15 meses
fHbp	1 mes después de la 2ª dosis % 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 serorrespuesta y las GMTs de hSBA frente a cada uno de los antígenos de la vacuna fueron altas tras el esquema de dos dosis en niños (Tabla 5).

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

Antígeno		2 a 5 años de edad	6 a 10 años de edad
fHbp	% seropositivo* (IC 95%)	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)
	GMT hSBA (IC 95%)	12 (7,57-18)	9,33 (5,71-15)	12,35 (6,61-23)

*% seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA $\geq 1:4$ (frente a las cepas de referencia para los antígenos fhbp, NadA, PorA P1.4) y hSBA $\geq 1:5$ (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=638 100% (99-100)	N=319 100% (99-100)	N=86 100% (99-100)
	% seropositivo* (IC 95%)	210 (193-229)	234 (209-263)	218 (157-302)
	GMT hSBA** (IC 95%)	N=102 82% (74-89)	N=106 81% (72-88)	N=49 84% (70-93)
NadA	18-23 meses después de la segunda dosis	N=102 29 (20-42)	N=106 34 (24-49)	N=49 27 (16-45)
	% seropositivo (IC 95%)	N=639 100% (99-100)	N=320 99% (98-100)	N=86 99% (94-100)
	GMT hSBA (IC 95%)	490 (455-528)	734 (653-825)	880 (675-1147)
PorA P1.4	18-23 meses después de la segunda dosis	N=102 93% (86-97)	N=106 95% (89-98)	N=49 94% (83-99)
	% seropositivo (IC 95%)	N=639 100% (99-100)	N=319 100% (99-100)	N=86 100% (96-100)
	GMT hSBA (IC 95%)	92 (84-102)	123 (107-142)	140 (101-195)
NHBA	18-23 meses después de la segunda dosis	N=102 75% (65-83)	N=106 75% (66-83)	N=49 86% (73-94)
	% seropositivo (IC 95%)	N=46 100% (92-100)	N=46 100% (92-100)	-
	GMT hSBA (IC 95%)	99 (76-129)	107 (82-140)	-

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

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

Antígeno		0,1 meses	0,2 meses	0,6 meses	
fhbp	% seropositivo* después de la segunda dosis (IC 95%)	título previo a la vacunación < 1:4	N=369 100% (98-100)	N=179 100% (98-100)	N=55 100% (94-100)
		título previo a la vacunación $\geq 1:4$	N=269 100% (99-100)	N=140 100% (97-100)	N=31 100% (89-100)
	% de incremento de 4 veces después de la segunda dosis (IC 95%)	título previo a la vacunación < 1:4	N=369 100% (98-100)	N=179 100% (98-100)	N=55 100% (94-100)
		título previo a la vacunación $\geq 1:4$	N=268 90% (86-93)	N=140 86% (80-92)	N=31 90% (74-98)
	% seropositivo después de la segunda dosis (IC 95%)	título previo a la vacunación < 1:4	N=427 100% (99-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)
		título previo a la vacunación $\geq 1:4$	N=212 100% (98-100)	N=109 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)
% de incremento de 4 veces después de la segunda dosis (IC 95%)	título previo a la vacunación < 1:4	N=426 99% (98-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)	
	título previo a la vacunación $\geq 1:4$	N=212 96% (93-98)	N=109 95% (90-98)	N=22 95% (77-100)	
PorA P1.4	% seropositivo después de la segunda dosis (IC 95%)	título previo a la vacunación < 1:4	N=427 100% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)
		título previo a la vacunación $\geq 1:4$	N=212 100% (98-100)	N=111 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)
	% de incremento de 4 veces después de la segunda dosis (IC 95%)	título previo a la vacunación < 1:4	N=426 99% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)
		título previo a la vacunación $\geq 1:4$	N=211 81% (75-86)	N=111 77% (68-84)	N=22 82% (60-95)

Antígeno		0,1 meses	0,2 meses	0,6 meses	
NHBA	% seropositivo después de la segunda dosis (IC 95%)	título previo a la vacunación < 1:4	N=2 100% (16-100)	N=9 100% (66-100)	-
		título previo a la vacunación $\geq 1:4$	N=44 100% (92-100)	N=37 100% (91-100)	-
	% de incremento de 4 veces después de la segunda dosis (IC 95%)	título previo a la vacunación < 1:4	N=2 100% (16-100)	N=9 89% (52-100)	-
		título previo a la vacunación $\geq 1:4$	N=44 30% (17-45)	N=37 19% (8-35)	-

*% seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA $\geq 1:4$. 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 $\geq 1:4$ 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 $\geq 1:4$ 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 $\geq 1:5$ 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 $\geq 1:5$ 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=28 100% (88-100)	N=46 100% (92-100)
	% seropositivo* (IC 95%)	100 (75-133)	93 (71-121)
NadA	1 mes después de la segunda dosis	N=28 100% (88-100)	N=46 100% (92-100)
	% seropositivo (IC 95%)	566 (338-948)	144 (108-193)
PorA P1.4	1 mes después de la segunda dosis	N=28 96% (82-100)	N=46 91% (79-98)
	% seropositivo (IC 95%)	47 (30-75)	32 (21-48)

*% seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA $\geq 1:4$. **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 $\geq 1:5$ en sujetos con deficiencias del complemento y con asplenia o disfunción esplénica fueron 87% y 97% para el antígeno fhbp, 95% y 100% para el antígeno NadA, 68% y 86% para el antígeno PorA P1.4, 73% y 94% para el antígeno NHBA, respectivamente, lo que indica una respuesta inmune en estos sujetos inmunocomprometidos. Los porcentajes de sujetos sanos con hSBA $\geq 1:5$ fueron 98% para el antígeno fhbp, 99% para el antígeno NadA, 83% para el antígeno PorA P1.4 y 99% para el antígeno NHBA. La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Bexsero en uno o más grupos de la población pediátrica para la prevención de la enfermedad meningocócica causada por *Neisseria meningitidis* grupo B (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica). **5.2. Propiedades farmacocinéticas.** No procede. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de toxicidad a dosis repetidas y de toxicidad para la reproducción y el desarrollo. **6. DATOS FARMACÉUTICOS.** **6.1. Lista de excipientes.** Cloruro de sodio. Histidina. Sacarosa. Agua para preparaciones inyectables. Para los adsorbentes ver sección 2. **6.2. Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3. Período de validez.** 3 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (2 °C - 8 °C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Suspensión de 0,5 ml en jeringa precargada (vidrio tipo I) con émbolo (goma de bromobutilo tipo I) y tapón protector (goma tipo I o tipo II) con o sin agujas. Envases de 1 o 10 jeringas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Durante el almacenamiento, puede observarse un depósito fino blanquecino en la suspensión que contiene la jeringa precargada. Antes de su uso, la jeringa precargada debe agitarse bien para formar una suspensión homogénea. La vacuna debe inspeccionarse visualmente por si hubiera partículas o decoloración antes de la administración. En caso de que se observaran partículas extrañas y/o alteración del aspecto físico, no administre la vacuna. Si el envase contiene dos agujas de diferente longitud, elija la más adecuada para garantizar que la vacuna pueda administrarse por vía intramuscular. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** GSK Vaccines S.R.L., Via Fiorentina 1, 53100 Siena, Italia **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/12/812/001 EU/1/12/812/002 EU/1/12/812/003 EU/1/12/812/004 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 14 de enero de 2013. Fecha de la última renovación: 18 de septiembre de 2017. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 28/03/2019. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu> **11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. No reembolsable por el Sistema Nacional de Salud de la Oficina de Farmacia, Bexsero suspensión inyectable, 1 dosis P.V.P. 102,07€ P.V.P. NA 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 aprobó la introducción de la vacunación frente a meningitis B en los lactantes nacidos a partir del 1 de enero de 2019 que no hayan sido vacunados con anterioridad.³ Según la ORDEN (BOC-A-2019-126-3325) de 28 de junio de 2019, por la que se aprueba el Calendario Vacunal para todas las edades de la vida en la Comunidad Autónoma de Canarias, se dispuso la vacunación frente a la enfermedad meningocócica por serogrupo B, iniciándose a partir de la fecha de entrada en vigor de la presente Orden, a la cohorte de niños y niñas nacidos a partir del 1 de julio de 2019.⁴

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. MENVEO polvo y solución para solución inyectable. Vacuna conjugada contra meningococo de los serogrupos A, C, W-135 e Y. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Una dosis (0,5 ml de vacuna reconstituida) contiene: (Contenido original del polvo) • Oligosacárido meningocócico del grupo A 10 microgramos Conjugado con proteína CRM₁₉₇ de *Corynebacterium diphtheriae* 16,7 a 33,3 microgramos (Contenido original de la solución) • Oligosacárido meningocócico del grupo C 5 microgramos Conjugado con proteína CRM₁₉₇ de *Corynebacterium diphtheriae* 7,1 a 12,5 microgramos • Oligosacárido meningocócico del grupo W-135 5 microgramos Conjugado con proteína CRM₁₉₇ de *Corynebacterium diphtheriae* 3,3 a 8,3 microgramos • Oligosacárido meningocócico del grupo Y 5 microgramos Conjugado con proteína CRM₁₉₇ de *Corynebacterium diphtheriae* 5,6 a 10,0 microgramos. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Polvo y solución para solución inyectable (polvo y solución inyectable). El polvo es compacto y de color blanco a blanquecino. La solución es incolora y transparente. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Menveo está indicado para la inmunización activa de niños (a partir de los 2 años), adolescentes y adultos con riesgo de exposición a *Neisseria meningitidis* de los serogrupos A, C, W-135 e Y, con el fin de prevenir la infección por enfermedades invasivas. El uso de esta vacuna se debe realizar de acuerdo con las recomendaciones oficiales. **4.2. Posología y forma de administración.** Posología Niños (a partir de los 2 años), adolescentes y adultos Menveo se debe administrar en una dosis única (0,5 ml). Para garantizar la presencia de concentraciones de anticuerpos óptimas contra todos los serogrupos cubiertos por la vacuna, el calendario de vacunación primaria con Menveo debe finalizar un mes antes de que comience el riesgo de exposición a los serogrupos A, C, W-135 e Y de *Neisseria meningitidis*. Se han observado anticuerpos bactericidas (hSBA $\geq 1:8$) en al menos un 64% de los sujetos 1 semana después de la vacunación (ver sección 5.1 para consultar los datos sobre inmunogenicidad para cada uno de los serogrupos). Personas de edad avanzada Los datos disponibles para los sujetos con edades entre los 56-65 años son limitados y no existen en el caso de personas mayores de 65 años. Dosis de refuerzo Existen datos de persistencia de anticuerpos a largo plazo hasta 5 años después de la vacunación con Menveo (ver secciones 4.4 y 5.1). Menveo se puede administrar como dosis de refuerzo a sujetos que han recibido anteriormente vacunación primaria con Menveo, otras vacunas conjugadas frente al meningococo o la vacuna polisacárida no conjugada frente al meningococo. La necesidad y el momento de una dosis de refuerzo en sujetos vacunados anteriormente con Menveo se definirá de acuerdo con las recomendaciones de cada país. Población pediátrica (menores de 2 años de edad) No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Menveo en niños menores de 2 años de edad. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.1, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica. Forma de administración Menveo se administra como inyección intramuscular, preferentemente en el músculo deltoides. No se debe administrar por vía intravenosa, subcutánea o intradérmica. Es necesario realizar la inyección en lugares diferentes en el caso de que se administre más de una vacuna al mismo tiempo. Para consultar las instrucciones de preparación y reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6. **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, o el toxoide diftérico (CRM₁₉₇), o una reacción potencialmente mortal tras la administración previa de una vacuna que contenga componentes similares (ver sección 4.4). Como ocurre con otras vacunas, la administración de Menveo ha de posponerse en personas que padezcan una enfermedad febril grave. La presencia de una infección leve no supone una contraindicación. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Antes de la inyección de cualquier vacuna, la persona responsable de la administración debe tomar todas las precauciones conocidas para la prevención de reacciones alérgicas o de otro tipo, entre las que se incluye un historial clínico y un estado de salud actualizado completos. Como con todas las vacunas inyectables, deben estar siempre disponibles de inmediato un tratamiento médico y una supervisión adecuados en caso de que ocurra una reacción anafiláctica rara tras la administración de la vacuna. En relación con la vacunación, pueden producirse reacciones de ansiedad, tales como reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones de estrés, como respuesta psicógena a la inyección con aguja (ver sección 4.8 Reacciones adversas). Es importante contar con los procedimientos necesarios para evitar que el paciente se lesione a causa de un desfallecimiento. Menveo no se debe administrar por vía intravenosa bajo ninguna circunstancia. Menveo no ofrece protección contra infecciones causadas por cualquiera de los otros serogrupos de *N. meningitidis* no incluidos en la vacuna. Al igual que sucede con cualquier vacuna, puede que no se produzca una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados (ver sección 5.1). Los estudios con Menveo han mostrado una disminución de los títulos de anticuerpos bactericidas en suero frente al serogrupo A al usar el complemento humano en el ensayo (hSBA (ver sección 5.1)). Se desconoce la importancia clínica de la disminución de los títulos humorales hSBA frente al serogrupo A. Si se espera que un sujeto esté en riesgo particular de exposición a MenA y recibió una dosis de Menveo aproximadamente más de un año antes, se puede considerar la administración de una dosis de refuerzo. No existen datos sobre la aplicabilidad de la vacuna en el tratamiento profiláctico después de la exposición. En sujetos inmunodeprimidos, la vacunación puede no producir una respuesta de anticuerpos protectora adecuada. A pesar de que la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no supone una contraindicación, Menveo no ha sido evaluado de forma específica en sujetos inmunodeprimidos. Las personas con deficiencias de complemento o con asplenia funcional o anatómica podrían no mostrar una respuesta inmunitaria a vacunas conjugadas frente al meningococo de los serogrupos A, C, W-135 e Y. Los sujetos con deficiencias del complemento hereditarias (por ejemplo, deficiencias de C3 o C5) y los sujetos que están recibiendo tratamientos que inhiben la activación del complemento terminal (por ejemplo, eculizumab) tienen un mayor riesgo de enfermedad invasiva causada por *Neisseria meningitidis* de los grupos A, C, W-135 e Y, incluso aunque desarrollen anticuerpos después de la vacunación con Menveo. Debido al riesgo de hematomas, Menveo no ha sido evaluado en personas con trombocitopenia, trastornos hemorrágicos o que se encuentran bajo tratamiento con anticoagulantes. La relación riesgo-beneficio para personas en riesgo de hematoma tras una inyección intramuscular ha de ser evaluada por profesionales sanitarios. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Menveo se puede administrar de forma concomitante con cualquiera de las siguientes vacunas: hepatitis A y B monoavalente y combinada, fiebre amarilla, fiebre tifoidea (polisacárido Vi), encefalitis japonesa, rabia y meningococo del grupo B (Bexsero). En adolescentes (de 11 a 18 años de edad), Menveo ha sido evaluado en dos estudios de coadministración con la vacuna Tdap (tétanos, difteria reducida y tos ferina acelular) adsorbida sola o en combinación con la vacuna recombinante cuadrivalente contra el virus de papiloma humano (VPH) (tipos 6, 11, 16 y 18), las cuales toleran dicha coadministración. No existieron indicios de un aumento de frecuencia de la reactividad o de cambio en el perfil de seguridad de las vacunas en ninguno de los estudios. Las respuestas humorales a Menveo o a los componentes de las vacunas contra la difteria, el tétanos o el VPH no se vieron afectadas de manera negativa por la coadministración. La administración de Menveo un mes después de la Tdap dio como resultado respuestas séricas al serogrupo W-135 considerablemente inferiores. Dado que no se produjo ningún efecto directo en la tasa de seroprotección, en este momento se desconocen las consecuencias clínicas. Hubo indicios de cierta supresión de la respuesta humoral a dos de los tres antígenos de tos ferina. Se desconoce la relevancia clínica de dicha observación. Tras la vacunación, más del 97% de los sujetos mostraba títulos de tos ferina detectables frente a los tres antígenos de tos ferina. Para niños de 2 a 10 años de edad, no existen datos disponibles para evaluar la seguridad y la inmunogenicidad de otras vacunas infantiles cuando se administran de forma concomitante con Menveo. La administración concomitante de Menveo y otras vacunas, aparte de las nombradas anteriormente, no ha sido estudiada. Las vacunas concomitantes han de ser administradas siempre en distintos lugares de inyección y, preferiblemente, en miembros opuestos. Debería comprobarse si las reacciones adversas podrían verse intensificadas por la coadministración. Si el receptor de una vacuna se está sometiendo a un tratamiento inmunodepresor, podría darse una disminución de la respuesta inmunitaria. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.** No existen suficientes datos clínicos disponibles sobre la exposición durante la gestación. Según estudios no-clínicos, Menveo no tuvo efectos perjudiciales directos o indirectos en lo que respecta al embarazo, al desarrollo embrionario / fetal, al parto o al desarrollo postnatal. Teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* de los serogrupos A, C, W-135 e Y, el embarazo no debería impedir la vacunación en el caso de que el riesgo de exposición esté claramente definido. A pesar de que los datos clínicos disponibles sobre el uso de Menveo durante la lactancia son insuficientes, es poco probable que los

anticuerpos excretados en la leche pudieran ser dañinos para el lactante. Por ello, es posible el uso de Menveo durante la lactancia. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se ha llevado a cabo ningún estudio relativo a los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se han descrito pocos casos de mareos tras la vacunación. Esto podría afectar de forma temporal a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. **4.8. Reacciones adversas.** Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad en función de la frecuencia. Las frecuencias se definen de esta manera: Muy frecuentes: ($\geq 1/10$) Frecuentes: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) Poco frecuentes: ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) Raras: ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) Muy raras: ($< 1/10.000$) Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) **Reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos Niños de 2 a 10 años de edad** En total 3.464 sujetos de entre 2 y 10 años fueron expuestos a Menveo en ensayos clínicos ya finalizados. La caracterización del perfil de seguridad de Menveo en niños de 2 a 10 años de edad se basa en datos procedentes de cuatro ensayos clínicos en los cuales 3.181 sujetos recibieron Menveo. Las reacciones adversas más frecuentes durante los ensayos clínicos normalmente persistieron durante uno o dos días y no fueron graves. Las reacciones adversas fueron: Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Frecuentes: trastornos de la alimentación. Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: somnolencia, cefalea. Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: erupción cutánea. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Frecuentes: migraja, artralgia. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Muy frecuentes: irritabilidad, malestar general, dolor en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, (≤ 50 mm), induración en el lugar de la inyección (≤ 50 mm). Frecuentes: eritema en el lugar de la inyección (>50 mm), induración en el lugar de la inyección (>50 mm), escalofríos, fiebre $\geq 38^\circ\text{C}$. Poco frecuentes: prurito en el lugar de la inyección. Sujetos de entre 11 y 65 años de edad La caracterización del perfil de seguridad de Menveo en adolescentes y adultos se basa en datos procedentes de cinco ensayos clínicos aleatorizados y controlados en los que participaron 6.401 sujetos (de 11 a 65 años de edad) a los que se administró Menveo. Del total de vacunados, el 58,9%, 16,4%, 21,3% y 3,4% se encontraban en los grupos de 11-18, 19-34, 35-55 y 56-65 años, respectivamente. Los dos estudios primarios de seguridad fueron ensayos aleatorizados y comparativos con tratamiento activo que involucraron a participantes de entre 11 y 55 años (N=2.663) y de entre 19 y 55 años (N=1.606), respectivamente. La incidencia y gravedad de cualquier reacción, ya fuera local, sistémica o de otro tipo, fueron, generalmente, similares en todos los grupos de Menveo de todos los estudios y dentro de los grupos de adolescentes y adultos. El perfil de reactividad y la frecuencia de acontecimientos adversos en los sujetos de entre 56 y 65 años a los que se administró Menveo (N=216) fueron parecidos a los observados en los sujetos vacunados con Menveo de entre 11 y 55 años. Las reacciones adversas locales y sistémicas más comunes observadas en los ensayos clínicos fueron el dolor en el lugar de la inyección y la cefalea. La lista que se incluye a continuación indica las reacciones adversas referidas en tres ensayos clínicos fundamentales y en dos de apoyo, organizadas según la clase de órgano o sistema. En general, los efectos secundarios más frecuentes que se describieron durante los ensayos clínicos duraron de uno a dos días y no fueron graves. Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: cefalea. Poco frecuentes: mareos. Trastornos gastrointestinales: Muy frecuentes: náusea. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: erupción cutánea. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Muy frecuentes: migraja Frecuentes: artralgia. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Muy frecuentes: dolor, eritema (≤ 50 mm) o induración (≤ 50 mm) en el lugar de la inyección y malestar general. Frecuentes: eritema (> 50 mm) o induración (> 50 mm) en el lugar de la inyección, fiebre $\geq 38^\circ\text{C}$ y escalofríos. Poco frecuentes: prurito en la zona de inyección. En el grupo de adolescentes, la seguridad y tolerabilidad de la vacuna se mostraron favorables en relación con la Tdap y no cambiaron de forma sustancial con la administración concomitante o secuencial de otras vacunas. **Experiencia tras la comercialización (todos los grupos de edades)** Trastornos del sistema inmunológico: Frecuencia no conocida: hipersensibilidad, incluida la anafilaxia. Trastornos del sistema nervioso: Frecuencia no conocida: convulsión tónica, convulsión febril, síncope. Trastornos del oído y del laberinto: Frecuencia no conocida: vértigo. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuencia no conocida: celulitis en la zona de inyección, hinchazón en la zona de inyección, incluida la hinchazón extensa del miembro inyectado. Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, www.notificaram.es. **4.9. Sobredosis.** No se han notificado casos de sobredosis. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: vacunas meningocócicas; código ATC: J07AH08. Inmunogenicidad La eficacia de Menveo se ha calculado mediante la medición de la producción de anticuerpos anticapsulares específicos para cada serogrupo con actividad bactericida. Se calculó la actividad bactericida sérica (SBA, por sus siglas en inglés) mediante el uso de suero humano como fuente de complemento exógeno (hSBA). El hSBA fue el correlato original de la protección frente a la enfermedad meningocócica. Se evaluó la inmunogenicidad en ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos y comparativos con tratamiento activo en los que participaron niños (de 2 a 10 años), adolescentes (11-18 años), adultos (19-55 años) y adultos de mayor edad (56-65 años). Inmunogenicidad en niños de 2 a 10 años En el estudio fundamental V59P20, se comparó la inmunogenicidad de Menveo con ACWY-D. Se vacunó a 1.170 niños con Menveo y 1.161 recibieron la vacuna comparadora en las poblaciones por protocolo. En dos estudios de apoyo, V59P8 y V59P10, se comparó la inmunogenicidad de Menveo con la de ACWY-PS. En el estudio fundamental V59P20, aleatorizado, con enmascaramiento del observador, en el que los participantes fueron estratificados por edad (de 2 a 5 años y de 6 a 10 años), se comparó la inmunogenicidad de una dosis única de Menveo un mes después de la vacunación con una dosis única de ACWY-D. Los resultados sobre la inmunogenicidad un mes después de la vacunación con Menveo entre los sujetos de 2 a 5 años y de 6 a 10 años se resumen a continuación en la Tabla 1

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

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

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

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

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

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

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

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

a 18 años del estudio fundamental, V59P13, se realizó una comparación de la inmunogenicidad de una sola dosis de Menveo un mes después de la vacunación con ACWY-D. En la Tabla 4 se muestra un resumen de los resultados de inmunogenicidad tras un mes desde la aplicación de Menveo.

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

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

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

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

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

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

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

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

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