

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bexsero suspensie injectabilă în seringă preumplută  
vaccin meningococic grup B (rADN, component, adsorbit)

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O doză (0,5 ml) conține:

Proteină recombinantă de fuziune NHBA <i>Neisseria meningitidis</i> <sup>1,2,3</sup> grup B	50 micrograme
Proteină recombinantă NadA <i>Neisseria meningitidis</i> <sup>1,2,3</sup> grup B	50 micrograme
Proteină recombinantă de fuziune fHbp <i>Neisseria meningitidis</i> <sup>1,2,3</sup> grup B	50 micrograme
Vezicule cu membrană exterioară (OMV) provenite din <i>Neisseria meningitidis</i> grup B tulpina NZ98/254 măsurate ca volum de proteină totală cu conținut de PorA P1.4 <sup>2</sup>	25 micrograme

<sup>1</sup> produsă în celule *E. coli* prin tehnologia ADN recombinant

<sup>2</sup> adsorbită pe hidroxid de aluminiu (0,5 mg Al<sup>3+</sup>)

<sup>3</sup> NHBA (Neisserial Heparin Binding Antigen – antigen Neisserial de legare a heparinei), NadA (*Neisseria* adhesin A – adezina A *Neisseria*), fHbp (factor H binding protein – proteina de legare a factorului H)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă.

Suspensie lichidă opalescentă, de culoare albă.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Bexsero este indicat pentru imunizarea activă a persoanelor cu vârsta peste 2 luni împotriva afecțiunilor meningococice invazive cauzate de *Neisseria meningitidis* grup B. În momentul vaccinării trebuie luate în considerare impactul afecțiunii invazive la diverse grupe de vârstă, precum și variabilitatea epidemiologiei antigenului pentru tulpinile de grup B în diverse zone geografice. Vezi pct. 5.1 pentru informații despre protecția împotriva unor tulpini specifice de grup B. Utilizarea acestui vaccin trebuie să se facă în conformitate cu recomandările oficiale.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Doze

**Tabelul 1. Rezumat cu privire la doze**

<b>Vârsta la administrarea primei doze</b>	<b>Imunizare primară</b>	<b>Interval de administrare între dozele din cadrul imunizării primare</b>	<b>Doză de rapel</b>
<b>Sugari cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 luni<sup>a</sup></b>	Trei doze a câte 0,5 ml	Cel puțin 1 lună	Da, o doză la o vârstă cuprinsă între 12 și 15 luni, cu un interval de cel puțin 6 luni între seria de doze din cadrul imunizării primare și doza de rapel <sup>b, c</sup>
	Două doze a câte 0,5 ml	Cel puțin 2 luni	
<b>Sugari cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 luni</b>	Două doze a câte 0,5 ml	Cel puțin 2 luni	Da, o doză în al doilea an de viață, cu un interval de cel puțin 2 luni între seria de doze din cadrul imunizării primare și doza de rapel <sup>c</sup>
<b>Copii cu vârsta cuprinsă între 12 și 23 luni</b>	Două doze a câte 0,5 ml	Cel puțin 2 luni	Da, o doză, la un interval cuprins între 12 luni și 23 luni între seria de doze din cadrul imunizării primare și doza de rapel <sup>c</sup>
<b>Copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 10 ani</b>	Două doze a câte 0,5 ml	Cel puțin 1 lună	O doză de rapel ar trebui luată în considerare în cazul persoanelor cu un risc continuu de expunere la infecția meningococică, conform recomandărilor oficiale <sup>d</sup>
<b>Adolescenți (cu vârsta peste 11 ani) și adulți*</b>			

<sup>a</sup> Prima doză trebuie administrată la vârsta de cel puțin 2 luni. Siguranța și eficacitatea Bexsero la sugari cu vârsta sub 8 săptămâni nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

<sup>b</sup> În cazul unei întârzieri, doza de rapel nu trebuie administrată mai târziu de vârsta de 24 luni.

<sup>c</sup> Vezi pct. 5.1. Necesitatea și momentul administrării altor doze de rapel nu au fost încă stabilite.

<sup>d</sup> Vezi pct. 5.1.

\* Nu există date pentru adulți cu vârsta peste 50 ani.

#### Mod de administrare

Vaccinul se administrează prin injecție intramusculară profundă, preferabil în regiunea antero-laterală a coapsei la sugari sau în regiunea mușchiului deltoid al brațului la persoanele mai în vârstă.

Trebuie utilizate zone de injecție diferite în cazul în care sunt administrate mai multe vaccinuri în același timp.

Este interzisă injectarea intravenoasă, subcutanată sau intradermică, precum și combinarea cu alte vaccinuri în aceeași seringă.

Pentru instrucțiuni despre manipularea vaccinului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

#### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

La fel ca în cazul altor vaccinuri, administrarea Bexsero trebuie amânată la subiecții cu boală febrilă acută severă. Cu toate acestea, prezența unei infecții minore, cum ar fi răceala, nu necesită amânarea vaccinării.

A nu se administra intravascular.

La fel ca în cazul tuturor vaccinurilor cu administrare injectabilă, trebuie să fie disponibile tratament și supraveghere medicală adecvată în cazul unui eveniment anafilactic apărut ca urmare a administrării vaccinului.

În asociere cu vaccinarea pot să apară reacții legate de anxietate, inclusiv reacții vasovagale (sincopă), hiperventilație sau reacții legate de stres, ca răspuns psihogen la injecția cu ac (vezi pct. 4.8). Este importantă respectarea unor proceduri care să evite vătămarile cauzate de un eventual leșin. Acest vaccin nu se va administra persoanelor cu trombocitopenie sau orice altă tulburare de coagulare la care sunt contraindicate injecțiile intramusculare, în afară de cazul în care beneficiul potențial al vaccinului depășește riscul asociat administrării.

La fel ca în cazul oricărui vaccin, este posibil ca vaccinarea cu Bexsero să nu protejeze toate persoanele vaccinate.

Bexsero nu este prevăzut să asigure protecție împotriva tuturor tulpinilor meningococice de grup B (vezi pct. 5.1).

Similar multor vaccinuri, profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să ia în considerare posibilitatea unei creșteri a temperaturii după vaccinare la sugari și copii (cu vârsta sub 2 ani). Administrarea profilactică a antipireticelor în momentul vaccinării și în perioada imediat următoare, poate reduce incidența și intensitatea reacțiilor febrile post-vaccinare. Medicamentele antipiretice trebuie administrate în conformitate cu prevederile locale referitoare la sugari și copii (cu vârsta sub 2 ani).

Subiecții cu deficiențe imunitare, fie determinate de utilizarea unui tratament imunosupresor, de o tulburare genetică sau de alte cauze, pot avea un răspuns imun scăzut la imunizarea activă.

Datele de imunogenitate sunt disponibile la subiecții cu deficit de complement, asplenie sau disfuncții splenice (vezi pct 5.1).

Persoanele cu deficit cunoscut al complementului (de exemplu, deficit de C3 sau C5) și persoanele care primesc tratamente care inhibă activarea complementului terminal (de exemplu, eculizumab), prezintă un risc crescut de boală invazivă determinată de *Neisseria meningitidis* grup B, chiar dacă dezvoltă anticorpi după vaccinare cu Bexsero.

Nu există date cu privire la utilizarea Bexsero la subiecții cu vârsta peste 50 ani și datele sunt limitate la pacienții cu afecțiuni cronice.

În cazul administrării seriei de doze din cadrul imunizării primare la sugarii foarte prematuri (născuți  $\leq 28$  săptămâni de sarcină), mai ales la cei cu antecedente de imaturitate respiratorie, trebuie luate în considerare riscul potențial de apariție a apneei și necesitatea monitorizării respiratorii timp de 48-72 ore. Datorită beneficiilor sporite ale vaccinării sugarilor din acest grup, vaccinarea nu trebuie suspendată sau amânată.

Capacul fără filel al seringii poate conține latex natural. Deși riscul de a dezvolta reacții alergice este foarte scăzut, profesionistul din domeniul sănătății trebuie să ia în considerare raportul beneficiu/risc înainte de a administra vaccinul la persoanele cu antecedente cunoscute de hipersensibilitate la latex.

În stadiul incipient al procesului de fabricație, se utilizează kanamicină, care este îndepărtată în stadiile ulterioare de fabricație. În cazul în care există urme de kanamicină, concentrația acesteia în formula finală a vaccinului este mai mică de 0,01 micrograme per doză.

Utilizarea în siguranță a Bexsero la persoanele sensibile la kanamicină nu a fost stabilită.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Utilizarea cu alte vaccinuri

Bexsero poate fi administrat concomitent cu oricare dintre următoarele vaccinuri, fie că sunt vaccinuri monovalente sau sub formă de vaccinuri combinate: antidifteric, antitetanic, anti-pertussis acelușar, anti-*Haemophilus influenzae* tip b, antipoliomielitic inactivat, antihepatitic B, pneumococic conjugat heptavalent, antirujeolic, antiurlian, antirubeolic și antivarielic și antimeningococic conjugat grupuri A, C, W, Y.

Studiile clinice au demonstrat că răspunsurile imune, comparativ cu vaccinurile uzuale administrate în același timp, nu au fost influențate de administrarea concomitentă a Bexsero, pe baza ratelor de răspuns, exprimate ca titru de anticorpi, non-inferioare față de vaccinurile uzuale administrate singure. Au fost înregistrate rezultate neconsecvente în studiile care au investigat răspunsurile la poliovirusul inactivat de tip 2 și antigenul pneumococic conjugat serotipul 6B, fiind observate și titruri de anticorpi mai scăzute la antigenul pertactina pertussis, însă aceste date nu sugerează o interferență clinică semnificativă.

Din cauza unui risc crescut de apariție a febrei, sensibilității la locul de administrare, modificării obiceiurilor alimentare și iritabilității ca urmare a administrării Bexsero concomitent cu vaccinurile menționate mai sus, se pot avea în vedere vaccinări separate, când acest lucru este posibil. Utilizarea profilactică a paracetamolului reduce incidența și severitatea febrei, fără a afecta imunogenitatea, nici a Bexsero, nici a celorlalte vaccinuri uzuale. Efectul medicamentelor antipiretice, altele decât paracetamolul, asupra răspunsului imun nu a fost studiat.

Administrarea concomitentă a Bexsero cu alte vaccinuri decât cele menționate mai sus nu a fost studiată.

Când este administrat concomitent cu alte vaccinuri, Bexsero trebuie administrat în zone de injectare diferite (vezi pct. 4.2).

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Nu sunt disponibile date clinice suficiente cu privire la expunerea în timpul sarcinii.

Riscul potențial la gravide nu este cunoscut. Cu toate acestea, vaccinarea nu trebuie suspendată când există un risc real de expunere la infecția meningococică.

Într-un studiu efectuat la femele de iepure, cărora li s-a administrat Bexsero în doze de aproximativ 10 ori mai mari decât doza echivalentă recomandată la om, stabilită în funcție de greutatea corporală, nu s-au înregistrat dovezi care să indice toxicitate maternă sau fetală, respectiv efecte asupra sarcinii, comportamentului matern, fertilității femelelor sau dezvoltării postnatale.

### Alăptarea

Nu există informații cu privire la siguranța vaccinării femeilor și copiilor acestora în perioada de alăptare. Raportul beneficiu/risc trebuie luat în considerare înainte de a lua o decizie cu privire la imunizarea în perioada de alăptare.

Nu au fost observate reacții adverse la femelele de iepure sau la puii acestora până în ziua 29 de alăptare. Bexsero a fost imunogen la femelele vaccinate anterior alăptării, puii acestora prezentând anticorpi, dar nu s-au stabilit titrurile de anticorpi din lapte.

### Fertilitatea

Nu există date cu privire la fertilitatea la om.

În studiile efectuate la animale nu s-au înregistrat efecte asupra fertilității femelelor.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Bexsero nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, unele dintre reacțiile adverse menționate la pct. 4.8 „Reacții adverse” pot afecta temporar capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumat al profilului de siguranță

Siguranța Bexsero a fost evaluată în 17 studii, dintre care 10 studii clinice randomizate controlate, care au inclus 10 565 subiecți (cu vârsta de cel puțin 2 luni) cărora li s-a administrat cel puțin o doză de Bexsero. Dintre subiecții vaccinați cu Bexsero, 6 837 au fost sugari și copii (cu vârsta mai mică de 2 ani), 1 051 au fost copii (cu vârsta cuprinsă între 2 și 10 ani) iar 2 677 au fost adolescenți și adulți. Dintre subiecții cărora li s-a administrat seria de doze de Bexsero din cadrul imunizării primare, la 3 285 s-a administrat o doză de rapel în al doilea an de viață.

La sugari și copii (cu vârsta sub 2 ani) cele mai frecvent observate reacții adverse locale și sistemice constatate în studiile clinice au fost sensibilitatea și eritemul la nivelul locului de administrare, febra și iritabilitatea.

În studiile clinice efectuate la sugari vaccinați la 2, 4 și 6 luni, febra ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) a fost raportată de 69% până la 79% dintre subiecți în situațiile în care Bexsero a fost administrat concomitent cu alte vaccinuri uzuale (care conțineau următoarele antigene: pneumococic 7-valent conjugat, difteric, tetanic, pertussis acelular, hepatită B, poliomieltic inactivat și *Haemophilus influenzae* tip b), comparativ cu 44% până la 59% dintre subiecții la care s-a administrat doar vaccinul uzual. De asemenea, au fost raportate incidențe mai mari cu privire la administrarea de antipiretice la sugarii vaccinați cu Bexsero concomitent cu vaccinuri uzuale. Când Bexsero a fost administrat singur, frecvența febrei a fost similară cu cea constatată în cazul vaccinurilor uzuale administrate pe perioada studiilor clinice. Când febra a fost prezentă, a avut în general un parcurs previzibil, majoritatea cazurilor rezolvându-se în ziua ulterioară vaccinării.

La adolescenți și adulți, cele mai frecvent observate reacții adverse locale și sistemice au fost durerea la nivelul locului de injectare, starea generală de rău și cefaleea.

Nu a fost observată creșterea incidenței sau a severității reacțiilor adverse în cazul administrării dozelor ulterioare din schema de vaccinare.

#### Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse (ca urmare a imunizării primare sau administrării a dozei de rapel) considerate a fi cel puțin posibil cauzate de vaccinare au fost grupate în funcție de frecvență.

Frecvența este definită după cum urmează:

Foarte frecvente: ( $\geq 1/10$ )  
Frecvente: ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ )  
Mai puțin frecvente: ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ )

Rare: ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ )  
Foarte rare: ( $< 1/10\ 000$ )  
Cu frecvență necunoscută: care nu poate fi estimată din datele disponibile

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Pe lângă raportările din studiile clinice, mai jos sunt enumerate raportări voluntare la nivel mondial ale reacțiilor adverse, primite după introducerea pe piață a Bexsero. Deoarece aceste reacții sunt raportate în mod voluntar de o populație de mărime incertă, nu este întotdeauna posibil să se estimeze corect frecvența acestora, prin urmare acestea sunt menționate ca având frecvență necunoscută.

### **Sugari și copii (cu vârsta sub 10 ani)**

#### Tulburări hematologice și limfatice

Cu frecvență necunoscută: limfadenopatie

#### Tulburări ale sistemului imunitar

Cu frecvență necunoscută: reacții alergice (inclusiv reacții anafilactice)

#### Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte frecvente: tulburări de comportament alimentar

#### Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: somnolență, plâns neobișnuit, cefalee

Mai puțin frecvente: convulsii (inclusiv convulsii febrile)

Cu frecvență necunoscută: episoade hipotonice-hiporesponsive, iritație meningeală (semne de iritație meningeală, cum ar fi redoare a cefei sau fotofobie, au fost raportate sporadic la scurt timp după vaccinare. Aceste simptome au fost de intensitate ușoară și tranzitorii)

#### Tulburări vasculare

Mai puțin frecvente: paloare (rare, după administrarea dozei de rapel)

Rare: sindromul Kawasaki

#### Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: diaree, vărsături (mai puțin frecvente, după administrarea dozei de rapel)

#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte frecvente: iritație (copii cu vârsta cuprinsă între 12 și 23 luni) (mai puțin frecvente, după administrarea dozei de rapel)

Frecvente: iritație (sugari și copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 10 ani)

Mai puțin frecvente: eczemă

Rare: urticarie

#### Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Foarte frecvente: artralgie

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: febră ( $\geq 38\ ^\circ\text{C}$ ), sensibilitate la nivelul locului de injectare (inclusiv sensibilitate severă la nivelul locului de injectare, definită ca plâns la mișcarea membrului injectat), eritem la nivelul locului de injectare, edem la nivelul locului de injectare, indurație la nivelul locului de injectare, iritabilitate

Mai puțin frecvente: febră ( $\geq 40\ ^\circ\text{C}$ )

Cu frecvență necunoscută: reacții adverse la nivelul locului de injectare (inclusiv edem generalizat la nivelul membrului injectat, vezicule la nivelul sau în jurul locului de injectare și nodul la nivelul locului de injectare care poate persista mai mult de o lună)

## **Adolecenți (cu vârsta peste 11 ani) și adulți**

### Tulburări hematologice și limfatice

Cu frecvență necunoscută: limfadenopatie

### Tulburări ale sistemului imunitar

Cu frecvență necunoscută: reacții alergice (inclusiv reacții anafilactice)

### Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: cefalee

Cu frecvență necunoscută: sincopă sau răspunsuri vasovagale la injecție, iritație meningeală (semne de iritație meningeală, cum ar fi redoare a cefei sau fotofobie, au fost raportate sporadic la scurt timp după vaccinare. Aceste simptome au fost de intensitate ușoară și tranzitorii)

### Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: greață

### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Cu frecvență necunoscută: erupție cutanată tranzitorie

### Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Foarte frecvente: mialgie, artralgie

### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: durere la nivelul locului de injecție (inclusiv durere severă la nivelul locului de injecție, definită ca incapacitatea de a efectua activități zilnice), edem la nivelul locului de injecție, indurație la nivelul locului de injecție, eritem la nivelul locului de injecție, stare generală de rău

Cu frecvență necunoscută: febră, reacții adverse la nivelul locului de injecție (inclusiv edem generalizat la nivelul membrului injectat, vezicule la nivelul sau în jurul locului de injecție și nodul la nivelul locului de injecție care poate persista mai mult de o lună)

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

## **4.9 Supradozaj**

Experiența în cazurile de supradozaj este limitată. În cazul unui supradozaj se recomandă monitorizarea funcțiilor vitale și, eventual, tratament simptomatic.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: vaccinuri meningococice, codul ATC: J07AH09

### Mecanism de acțiune

Scopul imunizării cu Bexsero constă în stimularea producerii de anticorpi bactericizi, capabili să recunoască antigenele NHBA, NadA, fHbp și PorA P1.4 (antigenul imunodominant prezent în componenta de vezicule cu membrană exterioară) și să protejeze împotriva bolii meningococice invazive (BMI). Deoarece aceste antigene sunt exprimate în mod diferit de diverse tulpini, meningococii care le exprimă în proporții suficiente sunt susceptibili de a fi distruși de către anticorpii apăruiți ca reacție la vaccin. Sistemul de tipizare a antigenelor meningococice (MATS) a fost dezvoltat



pentru a relaționa profilele de antigene ale diferitelor tulpini de bacterii meningococice de grup B cu distrugerea tulpinilor în testul bactericid seric cu complement uman (hSBA). Un studiu asupra aproximativ 1 000 de tulpini izolate meningococice invazive de grup B, colectate în anii 2007-2008 din 5 țări europene a indicat faptul că, în funcție de țara de origine, între 73% și 87% dintre tulpinile izolate meningococice de grup B au avut un profil antigenic MATS adecvat, care a putut fi acoperit de vaccin. În total, 78% (interval de încredere 95% de la 63-90%) dintre cele aproximativ 1 000 de tulpini au fost potențial susceptibile la anticorpii induși de vaccin.

#### Eficacitate clinică

Eficacitatea Bexsero nu a fost evaluată în studii clinice. Eficacitatea vaccinului a fost stabilită prin demonstrarea inducerii răspunsurilor exprimate ca titruri de anticorpi bactericizi la fiecare dintre antigenele vaccinului (vezi pct. Imunogenitate).

#### Imunogenitate

Răspunsurile exprimate ca titruri de anticorpi bactericizi la fiecare dintre antigenele vaccinului NadA, fHbp, NHBA și PorA P1.4 au fost evaluate cu ajutorul unui set de patru tulpini meningococice de grup B de referință. Titrurile de anticorpi bactericizi împotriva acestor tulpini au fost măsurate prin testul bactericid seric utilizând ser uman ca sursă de complement (hSBA). Nu există date disponibile de la toate schemele de vaccinare care utilizează tulpina de referință pentru NHBA.

Majoritatea studiilor referitoare la imunogenitatea primară au fost organizate ca studii randomizate, controlate, multicentrice. Imunogenitatea a fost evaluată la sugari, copii, adolescenți și adulți.

#### Imunogenitatea la sugari și copii

În studiile efectuate la sugari, subiecților li s-au administrat trei doze de Bexsero, fie la vârsta de 2, 4 și 6 luni sau la vârsta de 2, 3 și 4 luni, precum și o doză de rapel în al doilea an de viață, nu mai devreme de vârsta de 12 luni. Serurile au fost obținute atât înainte de vaccinare, cât și la o lună după a treia vaccinare (vezi Tabelul 2) și la o lună după administrarea dozei de rapel (vezi Tabelul 3). Într-un studiu de extensie, persistența răspunsului imun a fost evaluată la un an după administrarea dozei de rapel (vezi Tabelul 3). Imunogenitatea după administrarea a două sau trei doze urmate de o doză de rapel a fost evaluată la sugarii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 luni în cadrul unui alt studiu clinic. Imunogenitatea după două doze a mai fost documentată și cu ocazia unui alt studiu efectuat la sugari cu vârsta cuprinsă între 6 și 8 luni în momentul includerii în studiu (vezi Tabelul 4).

De asemenea, la copiii nevaccinați anterior s-au administrat două doze în al doilea an de viață, iar persistența anticorpilor a fost măsurată la un an după administrarea celei de a doua doze (vezi Tabelul 4).

#### Imunogenitatea la sugarii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 luni

##### *Serie de trei doze în cadrul imunizării primare urmate de o doză de rapel*

Rezultatele de imunogenitate la o lună după trei doze de Bexsero administrate la vârsta de 2, 3, 4 luni, respectiv 2, 4, 6 luni sunt rezumate în Tabelul 2. La o lună după a treia vaccinare, răspunsurile exprimate ca titruri de anticorpi bactericizi împotriva tulpinilor meningococice de referință au înregistrat valori ridicate împotriva antigenelor fHbp, NadA și PorA P1.4 în ambele scheme de vaccinare cu Bexsero. De asemenea, răspunsurile bactericide împotriva antigenului NHBA au fost mari la sugarii vaccinați conform schemei de vaccinare la 2, 4 și 6 luni, însă acest antigen a părut a fi mai puțin imunogen în cazul schemei de vaccinare la 2, 3 și 4 luni. Consecințele clinice ale imunogenității reduse față de antigenul NHBA în cazul acestei scheme nu sunt cunoscute.

**Tabelul 2. Răspunsurile exprimate ca titruri de anticorpi bactericizi la 1 lună după a treia doză de Bexsero, în cazul administrării la 2, 3, 4 luni sau la 2, 4 și 6 luni**

Antigen		Studiu V72P13 Schema de vaccinare la 2, 4, 6 luni	Studiu V72P12 Schema de vaccinare la 2, 3, 4 luni	Studiu V72P16 Schema de vaccinare la 2, 3, 4 luni
fHbp	% seropozitivi* (Î 95%)	N=1 149 100% (99-100)	N=273 99% (97-100)	N=170 100% (98-100)
	TMG hSBA** (Î 95%)	91 (87-95)	82 (75-91)	101 (90-113)
NadA	% seropozitivi (Î 95%)	N=1 152 100% (99-100)	N=275 100% (99-100)	N=165 99% (97-100)
	TMG hSBA (Î 95%)	635 (606-665)	325 (292-362)	396 (348-450)
PorA P1.4	% seropozitivi (Î 95%)	N=1 152 84% (82-86)	N=274 81% (76-86)	N=171 78% (71-84)
	TMG hSBA (Î 95%)	14 (13-15)	11 (9,14-12)	10 (8,59-12)
NHBA	% seropozitivi (Î 95%)	N=100 84% (75-91)	N=112 37% (28-46)	N=35 43% (26-61)
	TMG hSBA (Î 95%)	16 (13-21)	3,24 (2,49-4,21)	3,29 (1,85-5,83)

\* % seropozitivi = procentul de subiecți care au atins o concentrație a hSBA  $\geq$  1:5.

\*\* TMG = titru mediu geometric.

Datele cu privire la persistența anticorpilor bactericizi la 8 luni după vaccinarea cu Bexsero la 2, 3 și 4 luni, respectiv la 6 luni după vaccinarea cu Bexsero la 2, 4 și 6 luni (moment anterior dozei de rapel) și datele referitoare la doza de rapel după o a patra doză de Bexsero administrată la vârsta de 12 luni sunt rezumate în Tabelul 3. Persistența răspunsului imun la un an după doza de rapel este prezentată, de asemenea, în Tabelul 3.

**Tabelul 3. Răspunsurile exprimate ca titruri de anticorpi bactericizi după o doză de rapel administrată la vârsta de 12 luni după administrarea seriei de doze din cadrul**

**imunizării primare la 2, 3 și 4 luni sau la 2, 4 și 6 luni și persistența anticorpilor bactericizi la un an după doza de rapel**

Antigen		Schema de vaccinare la 2, 3, 4, 12 luni	Schema de vaccinare la 2, 4, 6, 12 luni
<b>fHbp</b>	pre-doza de rapel* % seropozitivi** (Î 95%) TMG hSBA*** (Î 95%)	N=81 58% (47-69) 5,79 (4,54-7,39)	N=426 82% (78-85) 10 (9,55-12)
	1 lună după doza de rapel % seropozitivi (Î 95%) TMG hSBA (Î 95%)	N=83 100% (96-100) 135 (108-170)	N=422 100% (99-100) 128 (118-139)
	12 luni după doza de rapel % seropozitivi (Î 95%) TMG hSBA (Î 95%)	-	N=299 62% (56-67) 6,5 (5,63-7,5)
<b>NadA</b>	pre-doza de rapel % seropozitivi (Î 95%) TMG hSBA (Î 95%)	N=79 97% (91-100) 63 (49-83)	N=423 99% (97-100) 81 (74-89)
	1 lună după doza de rapel % seropozitivi (Î 95%) TMG hSBA (Î 95%)	N=84 100% (96-100) 1 558 (1262-1923)	N=421 100% (99-100) 1 465 (1350-1590)
	12 luni după doza de rapel % seropozitivi (Î 95%) TMG hSBA (Î 95%)	-	N=298 97% (95-99) 81 (71-94)
<b>PorA P1.4</b>	pre-doza de rapel % seropozitivi (Î 95%) TMG hSBA (Î 95%)	N=83 19% (11-29) 1,61 (1,32-1,96)	N=426 22% (18-26) 2,14 (1,94-2,36)
	1 lună după doza de rapel % seropozitivi (Î 95%) TMG hSBA (Î 95%)	N=86 97% (90-99) 47 (36-62)	N=424 95% (93-97) 35 (31-39)
	12 luni după doza de rapel % seropozitivi (Î 95%) TMG hSBA (Î 95%)	-	N=300 17% (13-22) 1,91 (1,7-2,15)
<b>NHBA</b>	pre-doza de rapel % seropozitivi (Î 95%) TMG hSBA (Î 95%)	N=69 25% (15-36) 2,36 (1,75-3,18)	N=100 61% (51-71) 8,4 (6,4-11)
	1 lună după doza de rapel % seropozitivi (Î 95%) TMG hSBA (Î 95%)	N=67 76% (64-86) 12 (8,52-17)	N=100 98% (93-100) 42 (36-50)
	12 luni după doza de rapel % seropozitivi (Î 95%) TMG hSBA (Î 95%)	-	N=291 36% (31-42) 3,35 (2,88-3,9)

\* momentul anterior dozei de rapel reprezintă persistența anticorpilor bactericizi la 8 luni după vaccinarea cu Bexsero la 2, 3 și 4 luni, respectiv la 6 luni după vaccinarea cu Bexsero la 2, 4 și 6 luni.

\*\* % seropozitivi = procentul de subiecți care au atins o concentrație a hSBA  $\geq$  1:5.

\*\*\* TMG – titru mediu geometric

Într-un studiu suplimentar efectuat la copiii cu vârsta de 4 ani cărora li s-a administrat o schemă completă de vaccinare inițială și de rapel ca nou-născuți, s-a observat o scădere a titrului de anticorpi la antigenele PorA P1.4 și fHbp (care au atins 9%-10% și, respectiv, 12%-20% la subiecții cu hSBA  $\geq$  1:5).

În același studiu, răspunsul la o doză ulterioară a indicat o memorie imunologică, deoarece 81%-95% dintre subiecți au atins hSBA  $\geq$  1:5 la antigenele PorA P1.4 și 97%-100% la fHbp după o vaccinare ulterioară. Semnificația clinică a acestei observații și necesitatea administrării unor doze de rapel suplimentare pentru a menține imunitatea protectoare pe termen lung nu a fost stabilită.

*Serie de două doze în cadrul imunizării primare urmate de o doză de rapel*

Imunogenitatea după administrarea a două doze (la vârsta de 3 luni și jumătate și la 5 luni) sau trei doze (la vârsta de 2 luni și jumătate, 3 luni și jumătate și la 5 luni) de Bexsero în cadrul schemei de imunizare primară, urmate de o doză de rapel, la sugari pentru care s-a inițiat vaccinarea la vârsta de 2-5 luni a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic de fază 3 suplimentar. Proporțiile de subiecți seropozitivi (care au atins o concentrație hSBA de cel puțin 1:4) au variat între 44% și 100% la o lună după administrarea celei de-a doua doze și între 55% și 100% la o lună după cea de-a treia doză. La o lună după administrarea unei doze de rapel la interval de 6 luni de la administrarea ultimei doze, proporțiile de subiecți seropozitivi au variat între 87% și 100% pentru schema de vaccinare cu două doze și între 83% și 100% pentru schema de vaccinare cu trei doze.

Persistența anticorpilor a fost evaluată în cadrul unui studiu de extensie efectuat la copii cu vârste între 3 și 4 ani. Au fost înregistrate proporții comparabile de subiecți seropozitivi la 2-3 ani după ce li s-a administrat fie schema de vaccinare cu două doze urmate de o doză de rapel de Bexsero (variind între 35% și 91%), fie schema de vaccinare cu trei doze urmate de o doză de rapel (variind între 36% și 84%). În același studiu, răspunsul la o doză suplimentară administrată la interval de 2-3 ani după doza de rapel a indicat prezența unei memorii imunologice, după cum o evidențiază răspunsul puternic exprimat ca titru de anticorpi împotriva tuturor antigenelor din compoziția Bexsero, variind între 81% și 100% și, respectiv, între 79% și 99%. Aceste observații sunt în conformitate cu rezultatele imunizării primare adecvate la sugari atât cu seria de două doze, cât și cu cea de trei doze, urmate de o doză de rapel de Bexsero.

#### Imunogenitatea la sugari cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 luni și la copii cu vârsta cuprinsă între 12 și 23 luni

Imunogenitatea după două doze administrate la un interval de două luni la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 23 luni a fost documentată cu ajutorul a două studii ale căror rezultate sunt rezumate în Tabelul 4. Titrurile de anticorpi și TMG al hSBA împotriva fiecărui antigen au fost mari și similare după seria de două doze administrate la sugarii cu vârsta cuprinsă între 6 și 8 luni și la copiii cu vârsta cuprinsă între 13 și 15 luni. Datele referitoare la persistența anticorpilor la un an după cele două doze administrate la 13 și 15 luni sunt rezumate, de asemenea, în Tabelul 4.

**Tabelul 4. Răspunsurile exprimate ca titruri de anticorpi bactericizi ca urmare a vaccinării cu Bexsero la vârstele de 6 și 8 luni sau la vârstele de 13 și 15 luni și persistența anticorpilor bactericizi la un an după cele două doze administrate la 13 și 15 luni**

Antigen		Interval de vârstă	
		între 6 și 11 luni	între 12 și 23 luni
		Vârsta la momentul vaccinării	
		6, 8 luni	13, 15 luni
fHbp	<u>1 lună după a doua doză</u> % seropozitivi* (ÎÎ 95%) TMG hSBA** (ÎÎ 95%)	N=23 100% (85-100) 250 (173-361)	N=163 100% (98-100) 271 (237-310)
	<u>12 luni după a doua doză</u> % seropozitivi (ÎÎ 95%) TMG hSBA (ÎÎ 95%)	-	N=68 74% (61-83) 14 (9,4-20)
NadA	<u>1 lună după a doua doză</u> % seropozitivi (ÎÎ 95%) TMG hSBA (ÎÎ 95%)	N=23 100% (85-100) 534 (395-721)	N=164 100% (98-100) 599 (520-690)
	<u>12 luni după a doua doză</u> % seropozitivi (ÎÎ 95%) TMG hSBA (ÎÎ 95%)	-	N=68 97% (90-100) 70 (47-104)
PorA P1.4	<u>1 lună după a doua doză</u> % seropozitivi (ÎÎ 95%) TMG hSBA (ÎÎ 95%)	N=22 95% (77-100) 27 (21-36)	N=164 100% (98-100) 43 (38-49)
	<u>12 luni după a doua doză</u> % seropozitivi (ÎÎ 95%) TMG hSBA (ÎÎ 95%)	-	N=68 18% (9-29) 1,65 (1,2-2,28)
NHBA	<u>1 lună după a doua doză</u> % seropozitivi (ÎÎ 95%) TMG hSBA (ÎÎ 95%)	-	N=46 63% (48-77) 11 (7,07-16)
	<u>12 luni după a doua doză</u> % seropozitivi (ÎÎ 95%) TMG hSBA (ÎÎ 95%)	-	N=65 38% (27-51) 3,7 (2,15-6,35)

\* % seropozitivi = procentul de subiecți care au atins o concentrație a hSBA  $\geq$  1:4 (cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 luni) și o concentrație a hSBA  $\geq$  1:5 (cu vârsta cuprinsă între 12 și 23 luni).

\*\* TMG = titru mediu geometric.

#### Imunogenitatea la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 10 ani

Imunogenitatea după două doze de Bexsero administrate la interval de o lună sau de două luni distanță la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 10 ani a fost evaluată inițial într-un studiu clinic de fază 3 și în extensia studiului. În cadrul studiului inițial, ale cărui rezultate sunt prezentate sumarizat în Tabelul 5, participanții au primit două doze de Bexsero la interval de două luni. Titrurile de anticorpi și TMG al hSBA împotriva fiecărui antigen din compoziția vaccinului au fost mari după seria de două doze administrate la copii (vezi Tabelul 5).

**Tabelul 5. Răspunsurile exprimate ca titruri de anticorpi bactericizi la 1 lună de la administrarea celei de-a doua doze de Bexsero la copii cu vârste cuprinse între 2 și 10 ani, conform schemei de vaccinare la 0 și 2 luni**

Antigen		Vârsta de 2 până la 5 ani	Vârsta de 6 până la 10 ani
<b>fHbp</b>	% seropozitivi* (Î 95%)	N=99 100% (96-100)	N=287 99% (96-100)
	TMG hSBA** (Î 95%)	140 (112-175)	112 (96-130)
<b>NadA</b>	% seropozitivi (Î 95%)	N=99 99% (95-100)	N=291 100% (98-100)
	TMG hSBA (Î 95%)	584 (466-733)	457 (392-531)
<b>PorA P1.4</b>	% seropozitivi (Î 95%)	N=100 98% (93-100)	N=289 99% (98-100)
	TMG hSBA (Î 95%)	42 (33-55)	40 (34-48)
<b>NHBA</b>	% seropozitivi (Î 95%)	N=95 91% (83-96)	N=275 95% (92-97)
	TMG hSBA (Î 95%)	23 (18-30)	35 (29-41)

\* % seropozitivi = procentul de subiecți care au atins o concentrație a hSBA  $\geq$  1:4 (împotriva tulpinilor de referință pentru antigenele fHbp, NadA, PorA P1.4) și o concentrație a hSBA  $\geq$  1:5 (împotriva tulpinii de referință pentru antigenul NHBA).

\*\* TMG = titru mediu geometric.

În extensia studiului, în care au fost administrate două doze de Bexsero la distanță de o lună la copii nevaccinați, proporții mari de subiecți au fost seropozitivi la o lună după cea de a doua doză. A fost evaluată și prezența răspunsului imun precoce după administrarea primei doze. Proporțiile de subiecți seropozitivi (mai exact, care au obținut o concentrație a hSBA de cel puțin 1:4) pentru toate tulpinile au variat între 46% și 95% la o lună după administrarea primei doze și între 69% și 100% la o lună după a doua doză (Tabelul 6).

**Tabelul 6. Răspunsurile exprimate ca titruri de anticorpi bactericizi la 1 lună de la administrarea celei de-a doua doze de Bexsero la copii cu vârste cuprinse între 2 și 10 ani, conform schemei de vaccinare la 0 și 1 lună**

Antigen		Vârsta de 35 până la 47 luni	Vârsta de 4 până la 7 ani	Vârsta de 8 până la 10 ani
fHbp	% seropozitivi* (ÎÎ 95%)	N=98 100% (96,3-100)	N=54 98% (90,1-99,95)	N=34 100% (89,7-100)
	TMG hSBA** (ÎÎ 95%)	107 (84-135)	76,62 (54-108)	52,32 (34-81)
NadA	% seropozitivi (ÎÎ 95%)	N=98 100% (96,3-100)	N=54 100% (93,4-100)	N=34 100% (89,7-100)
	TMG hSBA (ÎÎ 95%)	631 (503-792)	370,41 (264-519)	350,49 (228-540)
PorA P1.4	% seropozitivi (ÎÎ 95%)	N=98 100% (96,3-100)	N=54 100% (93,4-100)	N=33 100% (89,4-100)
	TMG hSBA (ÎÎ 95%)	34 (27-42)	30,99 (28-49)	30,75 (20-47)
NHBA	% seropozitivi (ÎÎ 95%)	N=91 75% (64,5-83,3)	N=52 69% (54,9-81,3)	N=34 76% (58,8-89,3)
	TMG hSBA (ÎÎ 95%)	12 (7,57-18)	9,33 (5,71-15)	12,35 (6,61-23)

\* % seropozitivi = procentul de subiecți care au atins o concentrație a hSBA  $\geq$  1:4 (împotriva tulpinilor de referință pentru antigenele fHbp, NadA, PorA P1.4) și o concentrație a hSBA  $\geq$  1:5 (împotriva tulpinii de referință pentru antigenul NHBA).

\*\* TMG = titru mediu geometric.

Aceeași extensie a studiului a evaluat și persistența anticorpilor și răspunsul la doza de rapel la copiii care au primele serii de două doze primare la 2-5 sau 6-10 ani. După 24-36 luni, procentul de subiecți seropozitivi (de exemplu un hSBA de cel puțin 1:4) a scăzut, variind între tulpini de la 21% la 74% la copiii cu vârsta de 4-7 ani și de la 47% la 86% la copiii cu vârsta de 8-12 ani. Răspunsul la o doză de rapel administrată la 24-36 luni după seriile primare a fost un indicativ al memoriei imunologice, deoarece procentele de subiecți seropozitivi au variat între tulpini de la 93% la 100% în cazul copiilor cu vârsta de 4-7 ani și de la 96% la 100% la copiii cu vârsta de 8-12 ani.

#### Imunogenitatea la adolescenți (cu vârsta peste 11 ani) și la adulți

Adolescenților li s-au administrat două doze de Bexsero, la interval de una, două sau șase luni între doze; aceste date sunt rezumate în Tabelele 7 și 8.

În studiile efectuate la adulți, datele au fost obținute după două doze de Bexsero, administrate la interval de una sau două luni (vezi Tabelul 9).

Schemele de vaccinare cu cele două doze administrate la un interval de una sau două luni au indicat răspunsuri imune similare atât la adulți, cât și la adolescenți. Au fost observate răspunsuri similare și la adolescenții cărora li s-au administrat două doze de Bexsero la un interval de șase luni între doze.

**Tabelul 7. Răspunsurile exprimate ca titruri de anticorpi bactericizi la adolescenți, la o lună după utilizarea a două doze de Bexsero administrate conform unor scheme diferite de vaccinare cu două doze și persistența anticorpilor bactericizi între 18 și 23 luni după a doua doză**

Antigen		0, 1 luni	0, 2 luni	0, 6 luni
<b>fHbp</b>	1 lună după a doua doză	N=638	N=319	N=86
	% seropozitivi (Î 95%)	100% (99-100)	100% (99-100)	100% (99-100)
	TMG hSBA (Î 95%)	210 (193-229)	234 (209-263)	218 (157-302)
	18-23 luni după a doua doză	N=102	N=106	N=49
	% seropozitivi (Î 95%)	82% (74-89)	81% (72-88)	84% (70-93)
	TMG hSBA (Î 95%)	29 (20-42)	34 (24-49)	27 (16-45)
<b>NadA</b>	1 lună după a doua doză	N=639	N=320	N=86
	% seropozitivi (Î 95%)	100% (99-100)	99% (98-100)	99% (94-100)
	TMG hSBA (Î 95%)	490 (455-528)	734 (653-825)	880 (675-1 147)
	18-23 luni după a doua doză	N=102	N=106	N=49
	% seropozitivi (Î 95%)	93% (86-97)	95% (89-98)	94% (83-99)
	TMG hSBA (Î 95%)	40 (30-54)	43 (33-58)	65 (43-98)
<b>PorA P1.4</b>	1 lună după a doua doză	N=639	N=319	N=86
	% seropozitivi (Î 95%)	100% (99-100)	100% (99-100)	100% (96-100)
	TMG hSBA (Î 95%)	92 (84-102)	123 (107-142)	140 (101-195)
	18-23 luni după a doua doză	N=102	N=106	N=49
	% seropozitivi (Î 95%)	75% (65-83)	75% (66-83)	86% (73-94)
	TMG hSBA (Î 95%)	17 (12-24)	19 (14-27)	27 (17-43)
<b>NHBA</b>	1 lună după a doua doză	N=46	N=46	-
	% seropozitivi (Î 95%)	100% (92-100)	100% (92-100)	-
	TMG hSBA (Î 95%)	99 (76-129)	107 (82-140)	-

\* % seropozitivi = procentul de subiecți care au atins o concentrație a hSBA  $\geq$  1:4.

\*\* TMG = titru mediu geometric.

În studiul efectuat la adolescenți, răspunsurile bactericide după două doze de Bexsero au fost stratificate în funcție de concentrația de referință a hSBA mai mică de 1:4 sau egală cu sau mai mare decât 1:4. Titrurile de anticorpi și procentele subiecților cu o creștere a concentrațiilor hSBA de cel puțin 4 ori față de concentrația de referință la o lună după administrarea celei de a doua doze de Bexsero sunt rezumate în Tabelul 8. Ca urmare a vaccinării cu Bexsero, un procent mare de subiecți au fost seropozitivi și au înregistrat concentrații ale hSBA de patru ori mai mari, indiferent de starea lor înainte de vaccinare.



**Tabelul 8. Procentul adolescenților cu răspuns exprimat prin titruri de anticorpi bactericizi de cel puțin 4 ori mai mari la o lună după utilizarea a două doze de Bexsero administrate conform unor scheme diferite de vaccinare cu două doze - stratificați în funcție de titrurile pre-vaccinare**

Antigen			0, 1 luni	0, 2 luni	0, 6 luni
<b>fHbp</b>	% seropozitivi după a doua doză (ÎÎ 95%)	titru pre vaccinare < 1:4	N=369 100% (98-100)	N=179 100% (98-100)	N=55 100% (94-100)
		titru pre vaccinare ≥ 1:4	N=269 100% (99-100)	N=140 100% (97-100)	N=31 100% (89-100)
	% creștere de 4 ori după a doua doză (ÎÎ 95%)	titru pre vaccinare < 1:4	N=369 100% (98-100)	N=179 100% (98-100)	N=55 100% (94-100)
		titru pre vaccinare ≥ 1:4	N=268 90% (86-93)	N=140 86% (80-92)	N=31 90% (74-98)
<b>NadA</b>	% seropozitivi după a doua doză (ÎÎ 95%)	titru pre vaccinare < 1:4	N=427 100% (99-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)
		titru pre vaccinare ≥ 1:4	N=212 100% (98-100)	N=109 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)
	% creștere de 4 ori după a doua doză (ÎÎ 95%)	titru pre vaccinare < 1:4	N=426 99% (98-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)
		titru pre vaccinare ≥ 1:4	N=212 96% (93-98)	N=109 95% (90-98)	N=22 95% (77-100)
<b>PorA P1.4</b>	% seropozitivi după a doua doză (ÎÎ 95%)	titru pre vaccinare < 1:4	N=427 100% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)
		titru pre vaccinare ≥ 1:4	N=212 100% (98-100)	N=111 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)
	% creștere de 4 ori după a doua doză (ÎÎ 95%)	titru pre vaccinare < 1:4	N=426 99% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)
		titru pre vaccinare ≥ 1:4	N=211 81% (75-86)	N=111 77% (68-84)	N=22 82% (60-95)
<b>NHBA</b>	% seropozitivi după a doua doză (ÎÎ 95%)	titru pre vaccinare < 1:4	N=2 100% (16-100)	N=9 100% (66-100)	-
		titru pre vaccinare ≥ 1:4	N=44 100% (92-100)	N=37 100% (91-100)	-
	% creștere de 4 ori după a doua doză (ÎÎ 95%)	titru pre vaccinare < 1:4	N=2 100% (16-100)	N=9 89% (52-100)	-
		titru pre vaccinare ≥ 1:4	N=44 30% (17-45)	N=37 19% (8-35)	-

\* % seropozitivi = procentul de subiecți care au atins o concentrație a hSBA ≥ 1:4.

Date referitoare la persistența anticorpilor pentru studiul la adolescenți au fost obținute într-o extensie a studiului de fază 3. La aproximativ 7,5 ani după seriile primare cu două doze, procentul subiecților cu hSBA ≥ 1:4 a scăzut, variind între tulpini de la 29% la 84%. Răspunsul la doza de rapel administrată la 7,5 ani de la seriile primare a fost un indicativ al memoriei imunologice, deoarece procentele care au atins un hSBA ≥ 1:4 pe tulpini au variat de la 93% la 100%.

Același studiu a evaluat și datele referitoare la persistența anticorpilor din extensia studiului inițial de fază 3 la adolescenți. La aproximativ 4 ani după seriile de 2 doze primare, procentele de subiecți cu hSBA ≥ 1:5 au scăzut, în general, de la un interval între tulpini de 68% până la 100% după a doua doză, până la un interval între tulpini de 9% până la 84%. Răspunsul la doza de rapel administrată la 4 ani după seriile primare a fost un indicativ al memoriei imunologice, deoarece procentele de subiecți cu hSBA ≥ 1:5 variază între tulpini de la 92% la 100%.

**Tabelul 9. Răspunsul exprimat prin titruri de anticorpi bactericizi la adulți după două doze de Bexsero administrate conform a două scheme de administrare diferite**

Antigen		0, 1 luni	0, 2 luni
fHbp	1 lună după a doua doză	N=28	N=46
	% seropozitivi* (Î 95%)	100% (88-100)	100% (92-100)
	TMG hSBA** (Î 95%)	100 (75-133)	93 (71-121)
NadA	1 lună după a doua doză	N=28	N=46
	% seropozitivi (Î 95%)	100% (88-100)	100% (92-100)
	TMG hSBA (Î 95%)	566 (338-948)	144 (108-193)
PorA P1.4	1 lună după a doua doză	N=28	N=46
	% seropozitivi (Î 95%)	96% (82-100)	91% (79-98)
	TMG hSBA (Î 95%)	47 (30-75)	32 (21-48)

\* % seropozitivi = procentul de subiecți care au atins o concentrație a hSBA  $\geq$  1:4.

\*\* TMG = titru mediu geometric.

Răspunsul bactericid seric la antigenul NHBA nu a fost evaluat.

Imunogenitatea la grupe speciale de pacienți

*Copii și adolescenți cu deficit de complement, asplenie sau disfuncții splenice*

Intr-un studiu clinic de fază 3 care a inclus copii și adolescenți cu vârste de 2 până la 17 ani cu deficit de complement (în număr de 40), cu asplenie sau disfuncții splenice (în număr de 107) și subiecți sănătoși cu vârste similare ca și grup de control (în număr de 85), au fost administrate două doze de Bexsero la interval de 2 luni. La o lună de la administrarea celei de-a doua doze, procentele de subiecți cu hSBA  $\geq$  1:5 la cei cu deficit de complement și asplenie sau disfuncții splenice au fost de 87% și 97% pentru antigenul fHbp, 95% și 100% pentru antigenul NadA, 68% și 86% pentru antigenul PorA P1.4 și respectiv 73% și 94% pentru antigenul NHBA, indicând un răspuns imun la acești subiecți imunocompromiși. Procentele de subiecți sănătoși cu hSBA  $\geq$  1:5 au fost de 98% pentru antigenul fHbp, 99% pentru antigenul NadA, 83% pentru antigenul PorA P 1.4 și 99% pentru antigenul NHBA.

Impactul vaccinării asupra incidenței bolii

În Marea Britanie, Bexsero a fost introdus în programul național de imunizare (PNI) în septembrie 2015, utilizând o schemă de administrare cu două doze la sugari (la vârsta de 2 și, respectiv 4 luni), urmate de o doză de rapel (la vârsta de 12 luni). În acest context, Direcția de Sănătate Publică din Anglia a realizat un studiu observațional cu durata de 3 ani, la nivel național, care a acoperit întreaga cohortă de la naștere.

După trei ani de derulare a programului, o reducere semnificativă statistic, de 75% [Rata Incidenței 0,25 (Î 95%: 0,19;0,36)] a cazurilor de BMI cauzate de *Neisseria meningitidis* grup B a fost observată la sugarii eligibili pentru vaccinare, indiferent de statusul de vaccinare al sugariilor sau de acoperirea estimată a tulpinii meningococice din grupul B.

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Bexsero la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în prevenirea afecțiunii meningococice cauzate de *Neisseria meningitidis* grup B (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este cazul.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza toxicității după doze repetate și pe baza studiilor cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere și toxicitatea asupra dezvoltării.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Clorură de sodiu  
Histidină  
Zahăr  
Apă pentru preparate injectabile

Pentru adsorbant, vezi pct. 2.

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).  
A nu se congela.  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

0,5 ml suspensie într-o seringă preumplută (sticlă Tip I) prevăzută cu un opritor pentru piston (cauciuc brombutilic Tip I) și cu un capac de protecție fără filet (cauciuc Tip I sau Tip II), cu sau fără ace.

Mărimi de ambalaj: 1 sau 10 seringi.  
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Ca urmare a depozitării, se poate observa un depozit albicios fin în seringă preumplută care conține suspensia.

Înainte de utilizare, seringă preumplută trebuie agitată bine, astfel încât să se obțină o suspensie omogenă.

Vaccinul trebuie inspectat vizual pentru a depista particule în suspensie și modificări de culoare înainte de administrare. În cazul în care se observă prezența particulelor în suspensie și/sau modificarea aspectului fizic, nu administrați vaccinul. Dacă în ambalaj sunt furnizate două ace de diferite lungimi, alegeți acul adecvat pentru a asigura o administrare intramusculară.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/12/812/001  
EU/1/12/812/002  
EU/1/12/812/003  
EU/1/12/812/004

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 14 ianuarie 2013  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 18 septembrie 2017

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricanților substanțelor biologice active (NHBA, NadA, fHbp):

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Austria

Numele și adresa fabricanților substanței biologice active (vezicule cu membrană exterioră):

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

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei:

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

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

- **Eliberarea oficială a seriei**

În conformitate cu articolul 114 din Directiva 2001/83/CE, eliberarea oficială a seriei va fi făcută de un laborator de stat sau de un laborator destinat acestui scop.

**C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

**Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c, alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile de farmacovigilență solicitate și intervențiile detaliate în PMR agreat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și cu orice actualizări ulterioare ale PMR aprobate.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**



## **A. ETICHETAREA**

## INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

### CUTIE

#### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bexsero suspensie injectabilă în seringă preumplută  
vaccin meningococic grup B (rADN, component, adsorbit)

#### 2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Doza de 0,5 ml conține:

Proteină recombinantă de fuziune NHBA/proteină recombinantă NadA/proteină recombinantă de fuziune fHbp de *Neisseria meningitidis* grup B 50/50/50 micrograme

Vezi cule cu membrană exterioară (OMV) provenite din *Neisseria meningitidis* grup B tulpina NZ98/254 măsurate ca volum de proteină totală cu conținut de PorA P1.4 25 micrograme

Adsorbite pe hidroxid de aluminiu (0,5 mg Al<sup>3+</sup>).

#### 3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: clorură de sodiu, histidină, zahăr, apă pentru preparate injectabile

#### 4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie injectabilă (0,5 ml)

1 seringă preumplută cu 0,5 ml suspensie, cu ace

1 seringă preumplută cu 0,5 ml suspensie, fără ace

10 seringi preumplute a câte 0,5 ml suspensie, cu ace

10 seringi preumplute a câte 0,5 ml suspensie, fără ace

#### 5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Doar pentru administrare intramusculară.

A se agita bine înainte de utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

#### 6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

#### 7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

GSK Vaccines S.r.l.

Via Fiorentina 1

53100 Siena

Italia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/12/812/001

EU/1/12/812/002

EU/1/12/812/003

EU/1/12/812/004

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**SERINGĂ PREUMPLUTĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Bexsero suspensie injectabilă  
vaccin meningococic grup B  
Administrare i.m.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot:

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

1 doză (0,5 ml)

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: informații pentru utilizator

### **Bexsero suspensie injectabilă în seringă preumplută** vaccin meningococic de grup B (rADN, component, adsorbit)

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra dumneavoastră sau copilului dumneavoastră acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră sau copilul dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Acest vaccin a fost prescris numai pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Bexsero și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze dumneavoastră sau copilului dumneavoastră Bexsero
3. Cum să utilizați Bexsero
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Bexsero
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Bexsero și pentru ce se utilizează**

Bexsero este un vaccin meningococic de grup B.

Bexsero conține patru componente diferite, provenind de pe suprafața bacteriei *Neisseria meningitidis* grup B.

Bexsero se administrează persoanelor începând cu vârsta de 2 luni, pentru a le ajuta să se protejeze împotriva bolii cauzate de bacteria *Neisseria meningitidis* grup B. Aceste bacterii pot cauza infecții grave care, uneori, pot pune viața în pericol, cum sunt meningita (inflamarea învelișului creierului și măduvei spinării) și septicemia (otrăvirea sângelui).

Vaccinul acționează stimulând în mod specific sistemul imunitar natural al persoanei vaccinate. Astfel, se obține protecția împotriva bolii.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze dumneavoastră sau copilului dumneavoastră Bexsero**

##### **NU utilizați Bexsero**

- Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră sunteți/este alergic la substanțele active sau la oricare din celelalte componente ale acestui vaccin (prezentate la pct. 6).

##### **Atenționări și precauții**

Discutați cu medicul dumneavoastră sau asistenta medicală înainte să vi se administreze dumneavoastră sau copilului dumneavoastră Bexsero:

- dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți o infecție severă, cu temperatură ridicată. Într-un asemenea caz, vaccinarea va fi amânată. Prezența unei infecții minore, cum este răceala, nu necesită amânarea vaccinării; cu toate acestea discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră sau asistenta medicală.
- dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți hemofilie sau orice altă problemă care împiedică sângele să se coaguleze în mod corespunzător, cum este tratamentul cu medicamente care subțiază sângele (anticoagulante). Adresați-vă mai întâi medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- dacă dumneavoastră sau copilului dumneavoastră i se administrează un tratament care blochează partea sistemului imunitar cunoscut sub numele de activarea complementului, cum ar fi eculizumab. Chiar dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră ați fost vaccinați cu Bexsero, dumneavoastră sau copilul dumneavoastră sunteți expuși la un risc crescut de boală cauzată de bacteriile din *Neisseria meningitidis* grup B.
- dacă copilul dumneavoastră a fost născut prematur (mai devreme de sau la 28 de săptămâni de sarcină), în special dacă a prezentat dificultăți de respirație. Încetarea respirației sau respirația neregulată pentru un scurt timp poate fi mai frecventă în primele trei zile după vaccinarea acestor copii și poate necesita monitorizare specială.
- dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți alergii la antibioticul kanamicină. În cazul în care există urme de kanamicină, concentrația acesteia în formula finală a vaccinului este mică. Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți o reacție alergică la kanamicină, adresați-vă mai întâi medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

Leșinul, senzația de leșin sau alte reacții legate de stres pot să apară ca răspuns la orice injecție cu ac. Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă ați avut până acum acest tip de reacție.

Discutați cu medicul dumneavoastră sau asistenta medicală în cazul în care știți că dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți alergii la latex. Capacul fără filet al seringii poate conține latex natural. Riscul de a dezvolta o reacție alergică este foarte scăzut, dar medicul dumneavoastră sau asistenta medicală trebuie să știe de alergiile dumneavoastră, înainte de a decide dacă trebuie să vi se administreze Bexsero dumneavoastră sau copilului dumneavoastră.

Nu există date cu privire la administrarea Bexsero la adulți cu vârsta peste 50 ani. Sunt disponibile date limitate în privința utilizării Bexsero la pacienți cu afecțiuni medicale cronice sau cu imunitate slăbită. Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți o imunitate slăbită (de exemplu, provocată de medicamente imunosupresive, de infecția cu HIV sau de deficiențe ereditare ale sistemului imunitar natural), este posibil ca eficacitatea Bexsero să fie redusă.

Ca și în cazul tuturor vaccinurilor, există posibilitatea ca Bexsero să nu asigure protecție la toate persoanele vaccinate.

### **Bexsero împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați, ați luat recent sau ați putea lua orice alte medicamente sau dacă vi s-a administrat recent un alt vaccin.

Bexsero poate fi administrat concomitent cu oricare dintre vaccinurile care conțin componente împotriva următoarelor boli: difterie, tetanos, tuse măgărească (pertussis), infecția cu *Haemophilus influenzae* tip b, poliomielită, hepatită B, infecție cu pneumococ, rujeolă, oreion, rubeolă, varicelă și infecția cu meningococ grup A, C, W, Y. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale pentru mai multe detalii.

Când este administrat concomitent cu alte vaccinuri, Bexsero trebuie administrat în zone de injectare diferite.

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă poate solicita să-i dați copilului dumneavoastră medicamente care reduc febra în momentul administrării și după administrarea Bexsero. Acest lucru va contribui la atenuarea unor reacții adverse la Bexsero.



## **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de administrarea Bexsero. Este posibil ca medicul dumneavoastră să recomande administrarea Bexsero și în această situație, dacă sunteți expusă riscului de infecție meningococică.

## **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Bexsero nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, unele dintre reacțiile adverse menționate la pct. 4 „Reacții adverse posibile” pot afecta temporar capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

## **Bexsero conține clorură de sodiu**

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

## **3. Cum să utilizați Bexsero**

Bexsero (0,5 ml) vi se va administra dumneavoastră sau copilului dumneavoastră de către un medic sau o asistentă medicală. Va fi injectat într-un mușchi, de obicei, în zona coapsei la sugari sau în zona superioară a brațului la copii, adolescenți și adulți.

Este important să urmați instrucțiunile oferite de medicul dumneavoastră sau asistenta medicală, pentru ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să efectuați toată schema de vaccinare.

### **Sugari cu vârsta de la 2 luni până la 5 luni la momentul administrării primei doze**

Copilului dumneavoastră trebuie să i se administreze o serie inițială de două sau trei injecții cu vaccin, urmată de o injecție suplimentară (doză de rapel).

- Prima injecție trebuie administrată la vârsta de cel puțin 2 luni.
- Dacă se administrează seria de trei doze inițiale, intervalul dintre doze trebuie să fie de minimum 1 lună.
- Dacă se administrează seria de două doze inițiale, intervalul între injecții trebuie să fie de cel puțin 2 luni.
- Se va administra o doză de rapel în intervalul de vârstă cuprins între 12 și 15 luni, după o perioadă de cel puțin 6 luni de la administrarea ultimei injecții din seria inițială. În cazul unei întârzieri, doza de rapel nu trebuie administrată mai târziu de vârsta de 24 luni.

### **Sugari cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 luni la momentul administrării primei doze**

La sugarii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 luni trebuie să se administreze două injecții cu vaccin, urmate de o injecție suplimentară (doză de rapel).

- Intervalul între injecții trebuie să fie de cel puțin 2 luni.
- Doza de rapel va fi administrată în al doilea an de viață, după o perioadă de cel puțin 2 luni de la a doua injecție.

### **Copii cu vârste cuprinse între 12 și 23 luni la momentul administrării primei doze**

La copiii cu vârsta cuprinsă între 12 luni și 23 luni trebuie să se administreze două injecții cu vaccin, urmate de o injecție suplimentară (rapel).

- Intervalul între injecții trebuie să fie de cel puțin 2 luni
- Doza de rapel va fi administrată după un interval de 12 până la 23 luni de la a doua injecție.

## **Copii cu vârste cuprinse între 2 și 10 ani la momentul administrării primei doze**

La copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 10 ani trebuie să se administreze două injecții cu vaccin.

- Intervalul între injecții trebuie să fie de cel puțin 1 lună.

Copilului dumneavoastră i se poate administra o doză suplimentară (de rapel).

## **Adolescenți și adulți, cu vârsta peste 11 ani la momentul administrării primei doze**

La adolescenți (cu vârsta peste 11 ani) și adulți trebuie să se administreze două injecții cu vaccin.

- Intervalul între injecții trebuie să fie de cel puțin 1 lună.

Vi se poate administra o doză suplimentară (de rapel).

## **Adulți cu vârsta peste 50 ani**

Nu există date pentru adulții cu vârsta peste 50 ani. Discutați cu medicul dacă este benefic pentru dumneavoastră să vi se administreze Bexsero.

Dacă aveți orice alte întrebări suplimentare despre Bexsero, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate vaccinurile, acest vaccin poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Când vi se administrează Bexsero dumneavoastră sau copilului dumneavoastră, reacțiile adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane) pe care le puteți prezenta dumneavoastră sau copilul dumneavoastră sunt (raportate la toate grupele de vârstă):

- dureri/sensibilitate la nivelul locului de injecție, înroșire a pielii la nivelul locului de injecție, umflături ale pielii la nivelul locului de injecție, duritate a pielii la nivelul locului de injecție.

De asemenea, următoarele reacții adverse pot apărea după administrarea acestui vaccin.

### **Sugari și copii (cu vârsta până la 10 ani)**

**Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- febră ( $\geq 38$  °C)
- pierdere a poftei de mâncare
- sensibilitate la nivelul locului de injecție (inclusiv sensibilitate severă la nivelul locului de injecție, care poate provoca plâns ca urmare a mișcării membrului injectat)
- dureri articulare
- erupție trecătoare pe piele (copii cu vârsta cuprinsă între 12 și 23 luni) (mai puțin frecventă după doza de rapel)
- somnolență
- senzație de iritabilitate
- plâns neobișnuit
- vărsături (mai puțin frecvente după doza de rapel)
- diaree
- dureri de cap

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- erupție trecătoare pe piele (sugari și copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 10 ani)

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- febră mare ( $\geq 40$  °C)
- convulsii (inclusiv convulsii febrile)
- piele uscată

- paloare (rare, după doza de rapel)

**Rare** (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

- boala Kawasaki care poate include simptome cum sunt febră ce poate dura mai mult de cinci zile, asociată cu erupție trecătoare pe piele la nivelul trunchiului și, uneori, urmată de cojirea pielii de pe mâini și degete, umflare a glandelor de la nivelul gâtului, înroșire la nivelul ochilor, buzelor, gâtului și limbii
- iritație însoțită de mâncărime, erupție trecătoare pe piele

**Adolescenți (cu vârsta peste 11 ani) și adulți**

**Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- dureri la nivelul locului de injectare care pot duce la incapacitatea de a efectua activitățile zilnice
- dureri la nivelul mușchilor și articulațiilor
- greață
- stare generală de rău
- dureri de cap

Reacțiile adverse care au fost raportate în timpul utilizării pe piață includ:

Ganglioni limfatici măriți

Reacții alergice care pot include umflare severă a buzelor, gurii, gâtului (care pot determina dificultăți la înghițire), dificultăți la respirație cu respirație șuierătoare sau tuse, erupții pe piele, pierdere a conștienței și tensiune arterială foarte scăzută.

Colaps (instalare bruscă a slăbiciunii musculare), mai puțină receptivitate ca de obicei sau lipsa de conștientizare și paloare sau colorare albastruie a pielii la copiii mici.

Senzație de leșin sau leșin.

Erupție cutanată tranzitorie (adolescenți cu vârsta începând de la 11 ani și adulți)

Febră (adolescenți cu vârsta începând cu 11 ani și adulți).

Reacții adverse la nivelul locului de injectare cum ar fi edem generalizat la nivelul membrului injectat, vezicule la nivelul sau în jurul locului de injectare și nodul la nivelul locului de injectare (care poate persista mai mult de o lună).

Rigiditatea gâtului sau sensibilitatea la lumină (fotofobie), indicând iritația meningeală, au fost raportate sporadic la scurt timp după vaccinare; aceste manifestări au fost de intensitate ușoară și tranzitorii.

**Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Bexsero**

Nu lăsați acest vaccin la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest vaccin după data de expirare înscrisă pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați medicul dumneavoastră sau asistenta medicală cum să eliminați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Bexsero

O doză (0,5 ml) conține:

Substanțele active:

Proteină recombinantă de fuziune NHBA <i>Neisseria meningitidis</i> grup B <sup>1, 2, 3</sup>	50 micrograme
Proteină recombinantă NadA <i>Neisseria meningitidis</i> grup B <sup>1, 2, 3</sup>	50 micrograme
Proteină recombinantă de fuziune fHbp <i>Neisseria meningitidis</i> grup B <sup>1, 2, 3</sup>	50 micrograme
Vezicule cu membrană exterioară (OMV) provenite din <i>Neisseria meningitidis</i> grup B tulpina NZ98/254 măsurate ca volum de proteină totală cu conținut de PorA P1.4 <sup>2</sup>	25 micrograme

<sup>1</sup> produsă în celule *E. coli* prin tehnologia ADN recombinant

<sup>2</sup> adsorbită pe hidroxid de aluminiu (0,5 mg Al<sup>3+</sup>)

<sup>3</sup> NHBA (Neisserial Heparin Binding Antigen – antigen Neisserial de legare a heparinei), NadA (*Neisseria* adhesin A – adezina A *Neisseria*), fHbp (factor H binding protein – proteina de legare a factorului H)

Alte componente:

Clorură de sodiu, histidină, zahăr și apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 2 pentru informații suplimentare despre sodiu și latex).

### Cum arată Bexsero și conținutul ambalajului

Bexsero este o suspensie injectabilă în seringă preumplută (sticlă de tip I), prevăzută cu opritor pentru piston (cauciuc bromobutalic de tip I) și cu capac protector al vârfului (cauciuc de tip I sau II), cu sau fără ace.

Mărimi de ambalaj: 1 sau 10 seringi.

Suspensia este un lichid opalescent alb.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

### Fabricantul:

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA/NV  
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

**България**

GSK Vaccines S.r.l.  
Тел. +359 80018205

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

GSK Vaccines S.r.l.  
Tel: +372 8002640

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 900 202 700  
es-ci@gsk.com

**France**

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

**Hrvatska**

GSK Vaccines S.r.l.  
Tel.: +385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia****Lietuva**

GSK Vaccines S.r.l.  
Tel: +370 80000334

**Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA/NV  
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

**Magyarország**

GSK Vaccines S.r.l.  
Tel.: +36 80088309

**Malta**

GSK Vaccines S.r.l.  
Tel: +356 80065004

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

GSK Vaccines S.r.l.  
Tel: +40 800672524

**Slovenija**

GSK Vaccines S.r.l.  
Tel: +386 80688869

**Slovenská republika**

GSK Vaccines S.r.l.  
Tel: +421 800500589

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: +39 (0)45 7741 111

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

**Κύπρος**  
GSK Vaccines S.r.l.  
Τηλ: +357 80070017

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

**Latvija**  
GSK Vaccines S.r.l.  
Tel: +371 80205045

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
GSK Vaccines S.r.l.  
Tel: + 44 (0)800 221 441  
customercontactuk@gsk.com

**Acest prospect a fost revizuit în {MM/YYYY}.**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

---

**Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:**

Ca urmare a depozitării, se poate observa un depozit albicios fin în seringă preumplută care conține suspensia.

Înainte de utilizare, seringă preumplută trebuie agitată bine, astfel încât să se obțină o suspensie omogenă.

Vaccinul trebuie inspectat vizual pentru a depista particule în suspensie și modificări de culoare înainte de administrare. În cazul în care se observă prezența particulelor în suspensie și/sau modificarea aspectului fizic, nu administrați vaccinul. Dacă în ambalaj sunt furnizate două ace de diferite lungimi, alegeți acul adecvat pentru a asigura o administrare intramusculară.

A nu se congela.

Este interzisă combinarea Bexsero cu alte vaccinuri în aceeași seringă.

Dacă este necesară administrarea concomitentă cu alte vaccinuri, injecțiile trebuie administrate în zone de injecție diferite.

Trebuie luate măsuri de precauție ca injecția vaccinului să se facă numai intramuscular.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.