

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bexsero sospensione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino contro il meningococco di gruppo B (rDNA, componente, adsorbito)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose (0,5 ml) contiene:

Proteina di fusione ricombinante NHBA di <i>Neisseria meningitidis</i> gruppo B ^{1,2,3}	50 microgrammi
Proteina ricombinante NadA di <i>Neisseria meningitidis</i> gruppo B ^{1,2,3}	50 microgrammi
Proteina di fusione ricombinante fHbp di <i>Neisseria meningitidis</i> gruppo B ^{1,2,3}	50 microgrammi
Vescicole della membrana esterna (OMV) di <i>Neisseria meningitidis</i> gruppo B ceppo NZ98/254 misurate come quantità di proteina totale contenente PorA P1.4 ²	25 microgrammi

¹ prodotto su cellule di *E. coli* mediante tecnologia di DNA ricombinante

² adsorbito su idrossido di alluminio (0,5 mg Al³⁺)

³ NHBA (Neisseria Heparin Binding Antigen), NadA (Neisseria adhesin A), fHbp (factor H binding protein)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.
Sospensione liquida bianco opalescente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Bexsero è indicato per l'immunizzazione attiva di soggetti di età pari o superiore ai 2 mesi contro la malattia meningococcica invasiva causata da *Neisseria meningitidis* di gruppo B. Per la vaccinazione è necessario valutare l'impatto della malattia invasiva nei diversi gruppi di età così come la variabilità dell'epidemiologia dell'antigene per i diversi ceppi di gruppo B nelle diverse aree geografiche. Per informazioni sulla protezione contro ceppi specifici di gruppo B vedere paragrafo 5.1. L'uso di questo vaccino deve essere conforme alle raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Tabella 1. Quadro riassuntivo della posologia

Gruppo di età	Immunizzazione primaria	Intervalli tra le dosi primarie	Richiamo
Lattanti di età compresa tra 2 e 5 mesi	Tre dosi da 0,5 ml ciascuna, con la prima dose somministrata all'età di 2 mesi ^a	Non meno di 1 mese	Sì, una dose tra i 12 e i 15 mesi ^{b, c}
Bambini non precedentemente vaccinati di età compresa tra 6 e 11 mesi	Due dosi da 0,5 ml ciascuna	Non meno di 2 mesi	Sì, una dose nel secondo anno di vita con un intervallo di almeno 2 mesi tra il ciclo primario e la dose di richiamo ^c
Bambini non precedentemente vaccinati di età compresa tra 12 e 23 mesi	Due dosi da 0,5 ml ciascuna	Non meno di 2 mesi	Sì, una dose con un intervallo compreso tra 12 e 23 mesi tra il ciclo primario e la dose di richiamo ^c
Bambini di età compresa tra 2 e 10 anni	Due dosi da 0,5 ml ciascuna	Non meno di 2 mesi	Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo ^d
Adolescenti (di età pari o superiore agli 11 anni) e adulti*	Due dosi da 0,5 ml ciascuna	Non meno di 1 mese	Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo ^d

^a La prima dose deve essere somministrata all'età di 2 mesi. La sicurezza e l'efficacia di Bexsero nei lattanti di età inferiore alle 8 settimane di vita non sono state stabilite. Non vi sono dati disponibili.

^b In caso di ritardo, la dose di richiamo deve essere somministrata entro i 24 mesi di età.

^c Vedere paragrafo 5.1. La necessità e la tempistica per ulteriori dosi di richiamo non sono ancora state determinate.

^d Vedere paragrafo 5.1.

* Non sono disponibili dati in adulti di età pari o superiore ai 50 anni.

Modo di somministrazione

Il vaccino viene somministrato mediante iniezione intramuscolare profonda, preferibilmente nella parte anterolaterale della coscia nei lattanti o nel muscolo deltoide della parte superiore del braccio in individui di età maggiore.

Devono essere utilizzate sedi di iniezione separate laddove venga somministrato più di un vaccino contemporaneamente.

Il vaccino non deve essere iniettato per via endovenosa, sottocutanea o intradermica e non deve essere mescolato con altri vaccini nella stessa siringa.

Per le istruzioni sulla manipolazione del vaccino prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Come per altri vaccini, la somministrazione di Bexsero deve essere rimandata nei soggetti affetti da uno stato febbrile acuto. Tuttavia la presenza di una lieve infezione, come raffreddore, non deve comportare il differimento della vaccinazione.

Non iniettare per via intravascolare.

Come per tutti i vaccini iniettabili, devono essere sempre prontamente disponibili trattamenti e supervisione medica appropriati nel caso di comparsa di reazioni anafilattiche in seguito alla somministrazione del vaccino.

In associazione alla vaccinazione possono verificarsi reazioni correlate all'ansia, incluse reazioni vasovagali (sincope), iperventilazione o reazioni correlate allo stress, come risposta psicogena alla somministrazione con ago (vedere paragrafo 4.8). È pertanto importante che esistano procedure atte a evitare lesioni da svenimento.

Questo vaccino non deve essere somministrato a soggetti affetti da trombocitopenia o da qualsiasi patologia della coagulazione che controindichi l'iniezione intramuscolare, a meno che il potenziale beneficio non superi nettamente il rischio della somministrazione.

Come con qualsiasi vaccino, la vaccinazione con Bexsero può non proteggere tutti i soggetti vaccinati. Bexsero non protegge contro tutti i ceppi di meningococco di gruppo B circolanti (vedere paragrafo 5.1).

Come per molti vaccini, l'operatore sanitario deve essere informato che può verificarsi un aumento della temperatura dopo la vaccinazione di lattanti e bambini (di età inferiore ai 2 anni). La somministrazione profilattica di antipiretici al momento della vaccinazione e poco dopo la vaccinazione può ridurre l'incidenza e l'intensità delle reazioni febbrili post vaccinazione. Il trattamento con antipiretici nei lattanti e nei bambini (di età inferiore ai 2 anni) deve essere iniziato in accordo con le linee guida locali.

Soggetti con risposta immunitaria compromessa sia dovuta all'uso di terapia immunosoppressiva, che a malattia genetica o ad altre cause, possono avere una risposta anticorpale ridotta all'immunizzazione attiva.

Sono disponibili dati di immunogenicità in individui con deficit del complemento, asplenia o disfunzioni spleniche (vedere paragrafo 5.1). In individui immunocompromessi la vaccinazione può non indurre una risposta anticorpale protettiva.

Non sono disponibili dati sull'uso di Bexsero in soggetti di età superiore ai 50 anni e i dati in pazienti affetti da condizioni mediche croniche sono limitati.

Il rischio potenziale di apnea e la necessità di un monitoraggio respiratorio per 48 - 72 ore devono essere presi in considerazione quando il ciclo di immunizzazione primaria viene somministrato a lattanti molto prematuri (nati dopo un periodo inferiore o uguale alle 28 settimane di gestazione) e particolarmente in quelli con una storia pregressa di immaturità respiratoria. Poiché il beneficio della vaccinazione è alto in questo gruppo di lattanti, la vaccinazione non deve essere sospesa o rimandata.

Il cappuccio di chiusura della siringa può contenere lattice di gomma naturale. Sebbene il rischio di sviluppare reazioni allergiche sia molto basso, gli operatori sanitari devono valutare il rapporto beneficio-rischio prima di somministrare questo vaccino a soggetti con storia nota di ipersensibilità al lattice.

La kanamicina viene impiegata nelle fasi iniziali del processo di produzione per poi essere eliminata nelle fasi successive della produzione. Se presenti, i livelli di kanamicina nel vaccino finale sono inferiori a 0,01 microgrammi per dose.

La sicurezza nell'utilizzo di Bexsero in soggetti sensibili alla kanamicina non è stata stabilita.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Uso con altri vaccini

Bexsero può essere somministrato in concomitanza con uno qualsiasi dei seguenti antigeni vaccinali, sia come vaccino monovalente che combinato: difterite, tetano, pertosse acellulare, *Haemophilus influenzae* di tipo b, poliomielite inattivato, epatite B, pneumococcico eptavalente coniugato, morbillo, parotite, rosolia, varicella e meningococcico gruppo C coniugato con CRM.

Studi clinici hanno dimostrato che le risposte immunitarie dei vaccini di routine co-somministrati non erano influenzate dalla somministrazione concomitante di Bexsero, sulla base dei tassi di risposta anticorpali non inferiori rispetto a quelli dei vaccini di routine somministrati da soli. Risultati non consistenti sono stati osservati per quanto riguarda le risposte al poliovirus inattivato di tipo 2 e allo pneumococcico coniugato di sierotipo 6B e sono stati riscontrati anche titoli anticorpali inferiori all'antigene pertactina della pertosse, tuttavia questi dati non suggeriscono una interferenza clinicamente significativa.

A causa di un aumentato rischio di febbre, dolorabilità in sede di iniezione, modifica delle abitudini alimentari e irritabilità quando Bexsero viene co-somministrato con i vaccini sopra menzionati, quando possibile si può valutare l'opportunità di sedute di vaccinazione separate. La somministrazione profilattica di paracetamolo riduce l'incidenza e la gravità della febbre senza influenzare l'immunogenicità di Bexsero o dei vaccini di routine. L'effetto di antipiretici diversi dal paracetamolo sulla risposta immunitaria non è stato studiato.

La co-somministrazione di Bexsero con vaccini diversi da quelli sopra menzionati non è stata studiata.

Se somministrato contemporaneamente ad altri vaccini, Bexsero deve essere iniettato in una sede di iniezione separata (vedere paragrafo 4.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici sufficienti riguardanti l'esposizione durante la gravidanza.

Non è noto il rischio potenziale per le donne in gravidanza. Tuttavia, la vaccinazione non deve essere rifiutata in presenza di un chiaro rischio di esposizione all'infezione meningococcica.

In uno studio in cui femmine di coniglio hanno ricevuto Bexsero a una dose circa 10 volte superiore a quella equivalente umana calcolata rispetto al peso corporeo non sono state riscontrate evidenze di tossicità materna o fetale o di effetti sulla gravidanza, sul comportamento materno, sulla fertilità della femmina o sullo sviluppo post-natale.

Allattamento

Non sono disponibili dati sulla sicurezza del vaccino per la madre e il bambino durante l'allattamento. Prima di prendere la decisione di procedere all'immunizzazione durante l'allattamento è necessario valutare il rapporto rischio-beneficio.

Nessuna reazione indesiderata è stata osservata in femmine di coniglio vaccinate o nella loro prole fino al giorno 29 dell'allattamento. Bexsero è risultato immunogeno in femmine di animali vaccinate prima dell'allattamento e sono stati rilevati anticorpi nella prole, ma non sono stati determinati i livelli anticorpali nel latte.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità nell'uomo.

In studi sugli animali non sono stati rilevati effetti sulla fertilità della femmina.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Bexsero non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti menzionati nel paragrafo 4.8 “Effetti indesiderati” possono influenzare temporaneamente la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Bexsero è stata valutata in 14 studi, di cui 10 studi clinici controllati randomizzati effettuati su 8776 soggetti (di età pari o superiore ai 2 mesi) che hanno ricevuto almeno una dose di Bexsero. Tra i soggetti vaccinati con Bexsero, 5849 erano lattanti e bambini (di età inferiore ai 2 anni), 250 erano bambini (di età compresa tra 2 e 10 anni) e 2677 erano adolescenti o adulti. Tra coloro che hanno ricevuto il ciclo primario di immunizzazione pediatrica con Bexsero, 3285 hanno ricevuto una dose di richiamo nel secondo anno di vita. Sono stati inoltre valutati i dati relativi ad altri 207 bambini esposti a Bexsero in uno studio successivo.

Nei lattanti e nei bambini (di età inferiore ai 2 anni) le più comuni reazioni avverse locali e sistemiche osservate nelle sperimentazioni cliniche erano indolenzimento ed eritema in sede di iniezione, febbre e irritabilità.

Negli studi clinici nei lattanti vaccinati a 2, 4 e 6 mesi di età, la febbre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) è stata riportata dal 69% al 79% dei soggetti quando Bexsero veniva somministrato contemporaneamente ai vaccini di routine (contenenti i seguenti antigeni: pneumococcico 7-valente coniugato, difterite, tetano, pertosse acellulare, epatite B, poliomielite inattivata e *Haemophilus influenzae* tipo b) rispetto al 44% e sino al 59% dei soggetti a cui venivano somministrati i soli vaccini di routine. Sono stati riportati anche tassi più elevati di uso di antipiretici nei lattanti vaccinati con Bexsero e vaccini di routine. Quando Bexsero era somministrato da solo, la frequenza della febbre era simile a quella associata ai vaccini pediatrici di routine somministrati durante le sperimentazioni cliniche. Quando la febbre si manifestava, seguiva in generale un modello prevedibile e nella maggior parte dei casi scompariva il giorno successivo alla vaccinazione.

Negli adolescenti e negli adulti le reazioni avverse locali e sistemiche più comuni osservate erano dolore in sede di iniezione, malessere e cefalea.

Nessun aumento dell'incidenza o della gravità delle reazioni indesiderate è stato osservato con le successive dosi del ciclo di vaccinazione.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse (a seguito di immunizzazione primaria o dose di richiamo) considerate almeno potenzialmente correlate alla vaccinazione sono riportate in ordine di frequenza.

Le frequenze sono state definite nel modo seguente:

Molto comune:	($\geq 1/10$)
Comune:	($\geq 1/100, < 1/10$)
Non comune:	($\geq 1/1.000, < 1/100$)
Raro	($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
Molto raro:	($< 1/10.000$)
Non nota:	(la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

All'interno di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità.

Nella lista di seguito riportata sono state incluse, oltre alle segnalazioni di eventi avversi raccolte durante gli studi clinici, anche quelle ricevute come segnalazioni spontanee in tutto il mondo a seguito

dell'immissione in commercio di Bexsero. Poiché tuttavia queste segnalazioni sono state riportate spontaneamente da una popolazione di una dimensione non nota, non è sempre possibile stimare in maniera affidabile la loro frequenza e pertanto sono state classificate come con frequenza non nota.

Lattanti e bambini (fino ai 10 anni di età)

Disturbi del sistema immunitario

Non nota: reazioni allergiche (incluse reazioni anafilattiche)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto comune: disturbi dell'alimentazione

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: sonnolenza, pianto anomalo, cefalea

Non comune: crisi convulsive (incluse crisi convulsive febbrili)

Non nota: episodio ipototonico-iporesponsivo

Patologie vascolari

Non comune: pallore (raramente dopo la dose di richiamo)

Raro: sindrome di Kawasaki

Patologie gastrointestinali

Molto comune: diarrea, vomito (non comune dopo la vaccinazione di richiamo)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comune: eruzione cutanea (nei bambini di età compresa tra i 12 e i 23 mesi) (non comune dopo la vaccinazione di richiamo)

Comune: eruzione cutanea (lattanti e bambini di età compresa tra i 2 e i 10 anni)

Non comune: eczema

Raro: orticaria

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Molto comune: artralgia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: febbre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), indolenzimento in sede di iniezione (compreso grave dolorabilità in sede di iniezione definito come pianto quando viene spostato l'arto in cui è stata praticata la vaccinazione),

eritema in sede di iniezione, gonfiore in sede di iniezione, indurimento in sede di iniezione, irritabilità

Non comune: febbre ($\geq 40^{\circ}\text{C}$)

Non nota: vescicole in corrispondenza o intorno al sito di iniezione

Adolescenti (di età pari o superiore agli 11 anni) e adulti

Disturbi del sistema immunitario

Non nota: reazioni allergiche (incluse reazioni anafilattiche)

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Non nota: sincope o risposte vasovagali alla somministrazione con ago

Patologie gastrointestinali

Molto comune: nausea

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Molto comune: mialgia, artralgia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: dolore in sede di iniezione (compreso forte dolore in sede di iniezione, definito come incapacità di compiere le normali attività quotidiane), gonfiore in sede di iniezione, indurimento in sede di iniezione, eritema in sede di iniezione, malessere

Non nota: febbre, vescicole in corrispondenza o intorno al sito di iniezione

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza relativa al sovradosaggio è limitata. In caso di sovradosaggio, si raccomanda il monitoraggio delle funzioni vitali e un possibile trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini meningococcici, codice ATC: J07AH09

Meccanismo d'azione

L'immunizzazione con Bexsero è volta a stimolare la produzione di anticorpi battericidi che riconoscono gli antigeni del vaccino NHBA, NadA, fHbp e PorA P1.4 (l'antigene immunodominante presente nella componente OMV) e che si ritiene svolgano un'azione protettiva contro la malattia meningococcica invasiva (Invasive Meningococcal Disease, IMD). Poiché questi antigeni sono espressi con un certo grado di variabilità da diversi ceppi, i meningococchi che li esprimono a livelli sufficienti sono suscettibili all'uccisione da parte degli anticorpi prodotti per azione del vaccino. Il Sistema di Tipizzazione Antigenica Meningococcica (Meningococcal Antigen Typing System - MATS) è stato sviluppato per correlare il profilo degli antigeni di diversi ceppi di meningococco B all'uccisione dei ceppi nel saggio dell'attività battericida sierica con complemento umano (hSBA). Un'indagine su circa 1.000 diversi isolati meningococcici di gruppo B invasivi, raccolti nel periodo 2007 – 2008 in 5 Paesi europei ha dimostrato che, a seconda del Paese di origine, tra il 73% e l'87% degli isolati meningococcici di gruppo B aveva un profilo antigenico MATS appropriato suscettibile di essere coperto dal vaccino. Nel complesso, il 78% (95% limiti di confidenza 63 - 90%) dei circa 1.000 ceppi era potenzialmente suscettibile agli anticorpi generati dal vaccino.

Efficacia clinica

L'efficacia di Bexsero non è stata valutata mediante sperimentazioni cliniche. L'efficacia del vaccino è stata dedotta dimostrando l'induzione di risposte anticorpali battericide sieriche verso ciascuno degli antigeni del vaccino (vedere paragrafo Immunogenicità).

Immunogenicità

Le risposte anticorpali battericide sieriche verso ciascuno degli antigeni NadA, fHbp, NHBA e PorA P1.4 del vaccino sono state valutate usando un set di quattro ceppi di riferimento di meningococchi di gruppo B. Gli anticorpi battericidi contro questi ceppi sono stati misurati mediante il saggio dell'attività battericida sierica usando siero umano come sorgente del complemento (hSBA). I dati non sono disponibili in tutte le schedule di vaccinazione che utilizzano il ceppo di riferimento per la componente NHBA.

La maggioranza degli studi di immunogenicità primaria è stata condotta come sperimentazioni cliniche multicentriche, controllate, randomizzate. L'immunogenicità è stata valutata nei lattanti, bambini, adolescenti e adulti.

Immunogenicità in lattanti e bambini

Negli studi sui lattanti i partecipanti hanno ricevuto tre dosi di Bexsero a 2, 4 e 6 mesi o a 2, 3 e 4 mesi di età e una dose di richiamo nel secondo anno di vita, a partire dai 12 mesi di età. I sieri sono stati raccolti prima della vaccinazione, un mese dopo la terza dose (vedere Tabella 2) e un mese dopo la vaccinazione di richiamo (vedere Tabella 3). In uno studio di estensione è stata valutata la persistenza della risposta immunitaria un anno dopo la dose di richiamo (vedere Tabella 3). Inoltre i bambini non precedentemente vaccinati hanno ricevuto due dosi nel secondo anno di vita, con misurazione della persistenza degli anticorpi un anno dopo la seconda dose (vedere Tabella 4). L'immunogenicità dopo due dosi è stata documentata anche in un altro studio su lattanti che avevano un'età compresa tra 6 - 8 mesi al momento dell'arruolamento (vedere Tabella 4).

Immunogenicità in lattanti di età compresa tra 2 e 6 mesi

I risultati dell'immunogenicità un mese dopo tre dosi di Bexsero somministrate a 2, 3, 4 mesi o a 2, 4, 6 mesi di età sono riassunti nella Tabella 2. Per entrambe le schedule di vaccinazione le risposte anticorpali battericide misurate un mese dopo la terza vaccinazione contro i ceppi meningococcici di riferimento erano elevate contro gli antigeni fHbp, NadA e PorA P1.4. Anche le risposte battericide contro l'antigene NHBA erano elevate nei lattanti vaccinati con la schedula 2, 4, 6 mesi, ma questo antigene sembrava meno immunogeno con la schedula 2, 3, 4 mesi. Le conseguenze cliniche della ridotta immunogenicità dell'antigene NHBA con questa schedula non sono note.

Tabella 2. Risposte anticorpali battericide sieriche 1 mese dopo la terza dose di Bexsero somministrata a 2, 3, 4 o a 2, 4, 6 mesi di età

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

* % sieropositivi = percentuale di soggetti che hanno raggiunto un hSBA \geq 1:5.

** GMT = Titolo geometrico medio

Nella Tabella 3 sono riassunti i dati di persistenza degli anticorpi battericidi 8 mesi dopo la vaccinazione con Bexsero a 2, 3 e 4 mesi di età, ed a 6 mesi dopo la vaccinazione con Bexsero a 2, 4 e 6 mesi di età (alla rilevazione pre-dose di richiamo) e i dati del richiamo dopo una quarta dose di Bexsero somministrata a 12 mesi di età. Nella Tabella 3 viene presentata anche la persistenza della risposta immunitaria un anno dopo la dose di richiamo.

Tabella 3. Risposte anticorpali battericide sieriche in seguito alla dose di richiamo a 12 mesi dopo la somministrazione di un ciclo primario a 2, 3 e 4 o a 2, 4 e 6 mesi di età e persistenza degli anticorpi battericidi un anno dopo il richiamo

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

* il time point pre-dose di richiamo rappresenta la persistenza degli anticorpi battericidi 8 mesi dopo vaccinazione con Bexsero a 2, 3 e 4 mesi di età e 6 mesi dopo vaccinazione con Bexsero a 2, 4 e 6 mesi di età.

** % sieropositivi = percentuale di soggetti che hanno raggiunto un titolo hSBA \geq 1:5.

*** GMT = Titolo geometrico medio.

In uno studio aggiuntivo effettuato in bambini di 4 anni di età che avevano ricevuto una schedula di immunizzazione primaria e di richiamo completa, come previsto per i lattanti, è stata osservata una diminuzione dei titoli anticorpali nei confronti degli antigeni PorA P1.4 e fHbp (rispettivamente fino al 9%-10% e al 12%-20% dei soggetti con un hSBA \geq 1:5). Nello stesso studio la risposta a un'ulteriore dose è risultata indicativa della memoria immunologica in quanto a seguito dell'ulteriore vaccinazione l'81%-95% dei soggetti ha raggiunto un hSBA \geq 1:5 nei confronti dell'antigene PorA P1.4 e il 97%-100% nei confronti dell'fHbp. Il significato clinico di questa osservazione e la necessità di ulteriori dosi di richiamo per mantenere un'immunità protettiva a lungo termine non sono stati stabiliti.

Immunogenicità nei bambini di età compresa tra 6 e 11 mesi, 12 e 23 mesi e 2 e 10 anni

L'immunogenicità dopo due dosi somministrate a distanza di due mesi in bambini di età compresa tra 6 e 26 mesi è stata documentata in tre studi i cui risultati sono riassunti nella Tabella 4. I tassi di sierorispota e le GMT di hSBA contro ciascuno degli antigeni del vaccino erano elevati e simili dopo il ciclo di due dosi nei bambini di età compresa tra 6 e 8 mesi e nei bambini di età compresa tra 13 e 15 mesi e tra 24 e 26 mesi. Nella Tabella 4 sono riassunti anche i dati sulla persistenza degli anticorpi un anno dopo le due dosi somministrate a 13 e 15 mesi di età.

Tabella 4. Risposte anticorpali battericide sieriche dopo vaccinazione con Bexsero a 6 e 8 mesi di età, a 13 e 15 mesi di età o a 24 e 26 mesi di età e persistenza degli anticorpi battericidi un anno dopo le due dosi somministrate a 13 e 15 mesi di età

Antigene		Intervallo di età		
		6 - 11 mesi	12 - 23 mesi	2 - 10 anni
		Età di vaccinazione		
		6, 8 mesi	13, 15 mesi	24, 26 mesi
fHbp	<u>1 mese dopo la seconda dose</u> % sieropositivi* (95% CI) hSBA GMT** (95% CI)	N=23 100% (85-100) 250 (173-361)	N=163 100% (98-100) 271 (237-310)	N=105 100% (97-100) 220 (186-261)
	<u>12 mesi dopo la seconda dose</u> % sieropositivi (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=68 74% (61-83) 14 (9,4-20)	-
NadA	<u>1 mese dopo la seconda dose</u> % sieropositivi (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=23 100% (85-100) 534 (395-721)	N=164 100% (98-100) 599 (520-690)	N=103 99% (95-100) 455 (372-556)
	<u>12 mesi dopo la seconda dose</u> % sieropositivi (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=68 97% (90-100) 70 (47-104)	-
PorA P1.4	<u>1 mese dopo la seconda dose</u> % sieropositivi (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=22 95% (77-100) 27 (21-36)	N=164 100% (98-100) 43 (38-49)	N=108 98% (93-100) 27 (23-32)
	<u>12 mesi dopo la seconda dose</u> % sieropositivi (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=68 18% (9-29) 1,65 (1,2-2,28)	-
NHBA	<u>1 mese dopo la seconda dose</u> % sieropositivi (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=46 63% (48-77) 11 (7,07-16)	N=100 97% (91-99) 38 (32-45)
	<u>12 mesi dopo la seconda dose</u> % sieropositivi (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=65 38% (27-51) 3,7 (2,15-6,35)	-

* % sieropositivi = percentuale di soggetti che hanno raggiunto un titolo hSBA \geq 1:4 (nel gruppo di età compreso tra 6 ed 11 mesi) e un hSBA \geq 1:5 (nel gruppo di età compreso tra 12 e 23 mesi e 2 e 10 anni).

** GMT = Titolo geometrico medio.

In un altro gruppo di 67 bambini valutati dopo la vaccinazione con Bexsero a 40 - 44 mesi di età in due studi di estensione (rispettivamente N=36 e N=29-31) è stato osservato un aumento dei titoli di hSBA per i quattro antigeni di riferimento. Le percentuali di soggetti sieropositivi erano del 100% per fHbp e NadA; del 94% e del 90% per PorA P1.4; dell'89% e del 72% per NHBA.

Immunogenicità negli adolescenti (di età pari o superiore agli 11 anni) e negli adulti

Gli adolescenti hanno ricevuto due dosi di Bexsero con un intervallo di uno, due o sei mesi tra le dosi; questi dati sono riassunti nelle Tabelle 5 e 6.

Negli studi effettuati negli adulti i dati sono stati ottenuti dopo due dosi di Bexsero somministrate con un intervallo di uno o due mesi tra le dosi (vedere Tabella 7).

Le schedule di vaccinazione con somministrazione di due dosi con un intervallo di uno o due mesi hanno mostrato risposte immunitarie simili negli adulti e negli adolescenti. Risposte simili sono state osservate anche in adolescenti a cui sono state somministrate due dosi di Bexsero con un intervallo di sei mesi.

Tabella 5. Risposte anticorpali battericide sieriche negli adolescenti un mese dopo la somministrazione di due dosi di Bexsero somministrato in accordo alle diverse schedule a due dosi e persistenza degli anticorpi battericidi nel periodo compreso tra 18 e 23 mesi dopo la seconda dose

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

* % sieropositivi = percentuale di soggetti che hanno raggiunto un hSBA \geq 1:4.

** GMT = Titolo medio geometrico.

Nello studio effettuato negli adolescenti, le risposte battericide dopo due dosi di Bexsero sono state stratificate rispetto al valore iniziale di hSBA inferiore a 1:4 o uguale o superiore a 1:4. Nella Tabella 6 sono riassunti i tassi di sierorispota e la percentuale di soggetti con un aumento di almeno 4 volte del titolo hSBA dal basale ad un mese dopo la seconda dose di Bexsero. Dopo la vaccinazione con Bexsero, una percentuale elevata di soggetti era sieropositiva e aveva raggiunto aumenti di 4 volte dei titoli hSBA indipendentemente dallo stato pre-vaccinazione.

Tabella 6. Percentuale di adolescenti sierorispondenti con un aumento di almeno 4 volte dei titoli battericidi un mese dopo due dosi di Bexsero somministrate in accordo a differenti schedule a due dosi - stratificata per titoli pre-vaccinazione

Antigene			0, 1 mesi	0, 2 mesi	0, 6 mesi
fHbp	% seropositivi* dopo la 2 ^a dose (CI al 95%)	titolo pre-vaccinazione <1:4	N=369 100% (98-100)	N=179 100% (98-100)	N=55 100% (94-100)
		titolo pre-vaccinazione ≥1:4	N=269 100% (99-100)	N=140 100% (97-100)	N=31 100% (89-100)
	% aumento di 4 volte dopo la 2 ^a dose (CI al 95%)	titolo pre-vaccinazione <1:4	N=369 100% (98-100)	N=179 100% (98-100)	N=55 100% (94-100)
		titolo pre-vaccinazione ≥1:4	N=268 90% (86-93)	N=140 86% (80-92)	N=31 90% (74-98)
NadA	% seropositivi dopo la 2 ^a dose (CI al 95%)	titolo pre-vaccinazione <1:4	N=427 100% (99-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)
		titolo pre-vaccinazione ≥1:4	N=212 100% (98-100)	N=109 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)
	% aumento di 4 volte dopo la 2 ^a dose (CI al 95%)	titolo pre-vaccinazione <1:4	N=426 99% (98-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)
		titolo pre-vaccinazione ≥1:4	N=212 96% (93-98)	N=109 95% (90-98)	N=22 95% (77-100)
PorA P1.4	% seropositivi dopo la 2 ^a dose (CI al 95%)	titolo pre-vaccinazione <1:4	N=427 100% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)
		titolo pre-vaccinazione ≥1:4	N=212 100% (98-100)	N=111 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)
	% aumento di 4 volte dopo la 2 ^a dose (CI al 95%)	titolo pre-vaccinazione <1:4	N=426 99% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)
		titolo pre-vaccinazione ≥1:4	N=211 81% (75-86)	N=111 77% (68-84)	N=22 82% (60-95)
NHBA	% seropositivi dopo la 2 ^a dose (CI al 95%)	titolo pre-vaccinazione <1:4	N=2 100% (16-100)	N=9 100% (66-100)	-
		titolo pre-vaccinazione ≥1:4	N=44 100% (92-100)	N=37 100% (91-100)	-
	% aumento di 4 volte dopo la 2 ^a dose (CI al 95%)	titolo pre-vaccinazione <1:4	N=2 100% (16-100)	N=9 89% (52-100)	-
		titolo pre-vaccinazione ≥1:4	N=44 30% (17-45)	N=37 19% (8-35)	-

* % sieropositivi = percentuale di soggetti che hanno raggiunto un hSBA ≥ 1:4.

Tabella 7. Risposte anticorpali sieriche battericide negli adulti dopo due dosi di Bexsero somministrate in base a differenti schedule a due dosi.

Antigene		0, 1 mesi	0, 2 mesi
fHbp	1 mese dopo la 2 ^a dose	N=28	N=46
	% seropositivi* (CI al 95%)	100% (88-100)	100% (92-100)
	hSBA GMT** (95% CI)	100 (75-133)	93 (71-121)
NadA	1 mese dopo la 2 ^a dose	N=28	N=46
	% seropositivi (CI al 95%)	100% (88-100)	100% (92-100)
	hSBA GMT (95% CI)	566 (338-948)	144 (108-193)
PorA P1.4	1 mese dopo la 2 ^a dose	N=28	N=46
	% seropositivi (CI al 95%)	96% (82-100)	91% (79-98)
	hSBA GMT (95% CI)	47 (30-75)	32 (21-48)

* % seropositivi = percentuale dei soggetti che hanno raggiunto un hSBA \geq 1:4.

** GMT = titolo medio geometrico.

La risposta sierica battericida all'antigene NHBA non è stata valutata.

Immunogenicità in popolazioni speciali

Bambini ed adolescenti con deficit del complemento, asplenia o disfunzioni spleniche

In uno studio clinico di fase 3, bambini ed adolescenti dai 2 ai 17 anni di età con deficit del complemento (40), con asplenia o disfunzione splenica (107) e soggetti sani associati per età (85) hanno ricevuto due dosi di Bexsero a distanza di due mesi. Dopo 1 mese dal ciclo vaccinale da 2 dosi, le percentuali di soggetti con hSBA \geq 1:5 negli individui con deficit del complemento e asplenia o disfunzione splenica sono state, rispettivamente, 87% e 97% per l'antigene fHbp, 95% e 100% per l'antigene NadA, 68% e 86% per l'antigene PorA P1.4, 73% e 94% per l'antigene NHBA, indicando una risposta immunitaria in questi soggetti immunocompromessi. Le percentuali di soggetti sani con hSBA \geq 1:5 sono state 98% per l'antigene fHbp, 99% per l'antigene NadA, 83% per l'antigene PorA P1.4 e 99% per l'antigene NHBA.

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Bexsero in uno o più sottogruppi di popolazione pediatrica per la prevenzione della malattia meningococcica causata da *Neisseria meningitidis* gruppo B (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non hanno rilevato rischi particolari per l'uomo sulla base degli studi di tossicità a dosi ripetute e di tossicità riproduttive e dello sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Istidina
Saccarosio
Acqua per preparazioni iniettabili

Per l'adsorbente vedere paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 ml di sospensione in siringa preriempita (vetro tipo I) con tappo-pistone (gomma bromobutilica tipo I) e cappuccio di chiusura (gomma tipo I o II) con o senza aghi.

Confezioni da 1 o 10 siringhe. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Durante la conservazione può essere osservata la formazione, nelle siringhe preriempite contenenti la sospensione, di un fine deposito biancastro.

Prima dell'uso agitare accuratamente la siringa preriempita per formare una sospensione omogenea.

Prima della somministrazione il vaccino deve essere ispezionato visivamente per qualsiasi elemento particolato estraneo e variazioni di colore. Non somministrare il vaccino se si osserva materiale particolato estraneo e/o variazioni dell'aspetto fisico. Se nella confezione vengono forniti due aghi di lunghezze diverse, scegliere l'ago adatto ad assicurare una somministrazione intramuscolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

EU/1/12/812/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14 gennaio 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

GG/MM/AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I)
E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I)
E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo dei produttori dei principi attivi biologici, (NHBA, NadA, fHbp):

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Austria

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico (OMV):

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

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione Europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia Europea dei Medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONAMENTO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bexsero sospensione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino contro il meningococco di gruppo B (rDNA, componente, adsorbito)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una dose da 0,5 ml contiene:

Proteine ricombinanti NHBA/NadA/fHbp di <i>Neisseria meningitidis</i> gruppo B	50/50/50 microgrammi
Vescicole della membrana esterna (OMV) di <i>Neisseria meningitidis</i> gruppo B ceppo NZ98/254 misurate come quantità di proteina totale contenente PorA P1.4	25 microgrammi

Adsorbito su idrossido di alluminio (0,5 mg Al³⁺).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio cloruro, istidina, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile (0,5 ml)

1 siringa preriempita contenente 0,5 ml di sospensione con aghi

1 siringa preriempita contenente 0,5 ml di sospensione senza ago

10 siringhe preriempite, contenenti ciascuna 0,5 ml di sospensione con aghi

10 siringhe preriempite, contenenti ciascuna 0,5 ml di sospensione senza ago

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solo uso intramuscolare.

Agitare accuratamente prima dell'uso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Bexsero sospensione iniettabile
Vaccino anti meningococco B
Uso IM

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 dose (0,5 ml)

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Bexsero sospensione iniettabile in siringa preriempita

Vaccino contro il meningococco gruppo B (rDNA, componente, adsorbito)

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che lei, o il bambino, riceva questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei o per il bambino.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Questo vaccino è stato prescritto soltanto per lei o per il bambino.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Bexsero e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che lei, o il bambino, riceva Bexsero
3. Come usare Bexsero
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Bexsero
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è BEXSERO e a cosa serve

Bexsero è un vaccino contro il meningococco gruppo B.

Bexsero contiene quattro diversi componenti della superficie dei batteri di *Neisseria meningitidis* gruppo B.

Bexsero viene somministrato a soggetti di età pari o superiore ai 2 mesi per contribuire a proteggerli dalla malattia causata dai batteri *Neisseria meningitidis* gruppo B. Questi batteri possono provocare infezioni gravi, che talvolta possono mettere in pericolo la vita, come la meningite (infiammazione delle membrane che ricoprono il cervello e il midollo spinale) e la sepsi (infezione del sangue).

Il vaccino agisce stimolando specificamente il sistema di difesa naturale dell'organismo della persona vaccinata proteggendola così dalla malattia.

2. Cosa deve sapere prima che lei, o il bambino, riceva BEXSERO

NON usi Bexsero:

- Se lei o il bambino è allergico ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo vaccino (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima che lei, o il bambino, riceva Bexsero, se lei, o il bambino, presenta:

- una grave infezione con temperatura elevata. In tal caso la vaccinazione sarà rimandata. La presenza di una lieve infezione, come un raffreddore, non dovrebbe comportare il rinvio della vaccinazione, ma ne informi prima il medico o l'infermiere.
- emofilia o altri problemi che possono impedire al sangue di coagularsi correttamente, come un trattamento con medicinali che riducono la coagulazione del sangue (anticoagulanti). Ne informi prima il medico o l'infermiere.
- se il bambino è nato prematuramente (prima o a 28 settimane di gravidanza), in particolare se ha avuto difficoltà respiratorie, si rivolga al medico. In questi neonati, nei primi tre giorni successivi alla vaccinazione, interruzioni della respirazione o respiro irregolare per un breve periodo possono essere più comuni e possono richiedere uno speciale monitoraggio.
- un'allergia all'antibiotico kanamicina. Il livello di kanamicina, se presente nel vaccino, è basso. Si rivolga prima al medico o all'infermiere se lei, o il bambino, può avere una allergia alla kanamicina.

In risposta a qualsiasi somministrazione con ago possono verificarsi svenimento, sensazione di svenimento o altre reazioni correlate allo stress. Si rivolga al medico o all'infermiere se ha avuto questo tipo di reazioni in precedenza.

Informi il medico o l'infermiere se lei o il bambino è allergico al lattice. Il cappuccio di chiusura della siringa può contenere lattice di gomma naturale. Il rischio di sviluppo di reazioni allergiche è molto basso, tuttavia il medico o l'infermiere devono essere a conoscenza della sua allergia al momento di decidere se lei, o il bambino, deve ricevere la somministrazione di Bexsero.

Non sono disponibili dati sull'uso di Bexsero in adulti di età superiore ai 50 anni. I dati sull'uso di Bexsero in soggetti con condizioni mediche croniche o con il sistema immunitario indebolito sono limitati. E' possibile che l'efficacia di Bexsero sia ridotta se lei, o il bambino, presenta un sistema immunitario indebolito (dovuto, per esempio, all'uso di medicinali immunosoppressori o alla presenza di infezione da HIV o di difetti ereditari del sistema di difesa naturale dell'organismo).

Come per tutti i vaccini, Bexsero può non proteggere completamente tutti gli individui vaccinati.

Altri medicinali e Bexsero

Informi il medico o l'infermiere se lei, o il bambino, sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale o è stato sottoposto di recente a qualsiasi altra vaccinazione.

Bexsero può essere somministrato contemporaneamente a uno qualsiasi dei componenti dei seguenti vaccini: difterite, tetano, pertosse, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielite, epatite B, pneumococco, morbillo, parotite, rosolia, varicella e meningococco C. Per maggiori informazioni consulti il medico o l'infermiere.

Se viene somministrato contemporaneamente ad altri vaccini, Bexsero deve essere somministrato in una sede di iniezione separata.

Il medico o l'infermiere può chiederle di somministrare al bambino medicinali per abbassare la febbre quando viene somministrato Bexsero o subito dopo. Ciò contribuisce a ridurre alcuni effetti indesiderati di Bexsero.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di sottoporsi alla vaccinazione con Bexsero. Se è a rischio di esposizione all'infezione meningococcica, il medico le può comunque raccomandare di sottoporsi alla vaccinazione con Bexsero.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Bexsero non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o usare macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti menzionati nel paragrafo 4 “Possibili effetti indesiderati” possono influenzare temporaneamente la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

Bexsero contiene sodio cloruro

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è praticamente “senza sodio”.

3. Come usare BEXSERO

Bexsero (0,5 ml) sarà somministrato a lei, o al bambino, dal medico o dall'infermiere. Sarà iniettato in un muscolo, in genere nella coscia dei lattanti o nella parte superiore del braccio dei bambini, degli adolescenti e degli adulti.

È importante seguire le istruzioni del medico o dell'infermiere per il completamento del ciclo di iniezioni per lei, o il bambino.

Lattanti di età compresa tra 2 e 5 mesi

Il bambino deve ricevere un ciclo iniziale di tre iniezioni del vaccino, seguite da una quarta iniezione (richiamo).

- La prima iniezione deve essere somministrata a 2 mesi di età.
- L'intervallo tra ciascuna somministrazione deve essere di almeno 1 mese.
- Una quarta iniezione (richiamo) sarà praticata nel periodo compreso tra i 12 mesi e i 15 mesi di età. In caso di ritardo, la dose di richiamo deve essere somministrata entro i 24 mesi di età.

Bambini di età compresa tra 6 e 11 mesi

I bambini di età compresa tra i 6 mesi e gli 11 mesi di età, non vaccinati in precedenza, devono ricevere due iniezioni seguite da una terza (richiamo).

- L'intervallo tra le somministrazioni deve essere di almeno 2 mesi.
- Una terza iniezione (richiamo) sarà praticata nel secondo anno di vita, dopo un intervallo di almeno 2 mesi dalla seconda iniezione.

Bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi

I bambini di età compresa tra i 12 mesi e i 23 mesi devono ricevere due iniezioni, seguite da una terza iniezione (richiamo).

- L'intervallo tra ciascuna somministrazione dovrebbe essere di almeno 2 mesi.
- Una terza iniezione (richiamo) verrà praticata dopo un intervallo di 12 - 23 mesi dalla seconda iniezione.

Bambini di età compresa tra 2 e 10 anni

I bambini di età compresa tra i 2 e i 10 anni devono ricevere due iniezioni.

- L'intervallo tra ciascuna somministrazione dovrebbe essere di almeno 2 mesi.

Adolescenti (dagli 11 anni) e adulti

Gli adolescenti (dagli 11 anni) e gli adulti devono ricevere due iniezioni.

- L'intervallo tra ciascuna somministrazione deve essere di almeno 1 mese.

Adulti di età superiore ai 50 anni

Non sono disponibili dati riguardanti adulti di età superiore ai 50 anni. Si rivolga al suo medico per un consiglio sui benefici della vaccinazione nel suo specifico caso.

Se ha qualsiasi ulteriore necessità di informazioni su Bexsero, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i vaccini, questo vaccino può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Quando Bexsero viene somministrato a lei, o al bambino, gli effetti indesiderati molto comuni che possono comparire (possono interessare più di 1 persona su 10) sono (riportati in tutti i gruppi di età):

- Dolore/indolenzimento in sede di iniezione, rossore della cute in sede di iniezione, gonfiore della cute in sede di iniezione, indurimento della cute in sede di iniezione.

Dopo aver ricevuto il vaccino possono verificarsi anche i seguenti effetti indesiderati.

Lattanti e bambini (fino ai 10 anni di età)

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- febbre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
- perdita dell'appetito
- indolenzimento o fastidio in sede di iniezione (compresa forte dolorabilità in sede di iniezione che provoca pianto quando viene mosso l'arto in cui è stata praticata l'iniezione)
- dolore alle articolazioni
- eruzione cutanea (bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi) (non comune dopo la vaccinazione di richiamo)
- sonnolenza
- irritabilità
- pianto insolito
- vomito
- diarrea
- mal di testa

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- eruzione cutanea (lattanti e bambini di età compresa tra 2 e 10 anni)

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- febbre alta ($\geq 40^{\circ}\text{C}$)
- crisi convulsive (incluse crisi convulsive febbrili)
- vomito (dopo la dose di richiamo)
- cute secca
- pallore (raramente dopo la dose di richiamo)

Rare (possono interessare fino a 1 persona su 1.000)

- malattia di Kawasaki, che può comprendere sintomi come febbre di durata maggiore di cinque giorni, associata ad eruzione cutanea sul tronco e talvolta seguita da una desquamazione della pelle delle mani e delle dita, gonfiore delle ghiandole del collo, arrossamento degli occhi, delle labbra, della gola e della lingua
- eruzione cutanea pruriginosa, eruzione cutanea

Adolescenti (di età pari o superiore agli 11 anni) e adulti

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- dolore in sede di iniezione che provoca incapacità di eseguire le normali attività quotidiane
- muscoli e articolazioni doloranti

- nausea
- sensazione generale di malessere
- mal di testa

Gli effetti indesiderati segnalati dopo l'immissione in commercio del medicinale includono:

Reazioni allergiche che possono includere grave rigonfiamento di labbra, bocca, gola (con possibile difficoltà a deglutire), difficoltà a respirare con sibili o tosse, eruzione cutanea, perdita di coscienza e pressione sanguigna molto bassa.

Collasso (improvvisa flaccidità muscolare), minore reattività rispetto al solito o perdita di coscienza, pallore o alterazione bluastra della colorazione della pelle in bambini piccoli.

Sensazione di svenimento o svenimento.

Febbre (adolescenti a partire dagli 11 anni e adulti).

Vescicole in corrispondenza o attorno alla sede di iniezione.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare BEXSERO

Tenere questo vaccino fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo vaccino dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese indicato.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al medico o all'infermiere come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Bexsero

Una dose (0,5 ml) contiene:

Principi attivi:

Proteina di fusione ricombinante NHBA di <i>Neisseria meningitidis</i> gruppo B ^{1,2,3}	50 microgrammi
Proteina ricombinante NadA di <i>Neisseria meningitidis</i> gruppo B ^{1,2,3}	50 microgrammi
Proteina di fusione ricombinante fHbp di <i>Neisseria meningitidis</i> gruppo B ^{1,2,3}	50 microgrammi
Vescicole della membrana esterna (OMV) di <i>Neisseria meningitidis</i> gruppo B ceppo NZ98/254 misurate come quantità di proteina totale contenente PorA P1.4 ²	25 microgrammi

¹ prodotto su cellule di *E. coli* mediante tecnologia del DNA ricombinante

² adsorbito su idrossido di alluminio (0,5 mg Al³⁺)

³ NHBA (Neisseria Heparin Binding Antigen), NadA (Neisseria adhesin A), fHbp (factor H binding protein)

Altri componenti:

Sodio cloruro, istidina, saccarosio e acqua per preparazioni iniettabili (per ulteriori informazioni sul sodio e sul lattice, vedere paragrafo 2).

Descrizione dell'aspetto di Bexsero e contenuto della confezione

Bexsero si presenta come una sospensione iniettabile in siringa preriempita (vetro di tipo I) con tappo a pistone (gomma bromobutilica tipo I) e capsula di chiusura (gomma tipo I o II) con o senza aghi.

Confezioni da 1 o 10 siringhe.

La sospensione è un liquido bianco opalescente.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Produttore:

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: +370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36-1-2255300

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 69 38 100
nlinfo@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: +372 667 6900

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel.: + 385 (0)1 6051999

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: +39 (0)45 9218 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

firmapost@gsk.no

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 1 970 75-0
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

GlaxoSmithKline (GSK) SRL
Tel: +40 (0)21 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

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

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)808 100 9997
customercontactuk@gsk.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Durante la conservazione può essere osservata la formazione, nelle siringhe preriempite contenenti la sospensione, di un fine deposito biancastro.

Prima dell'uso agitare accuratamente la siringa preriempita per formare una sospensione omogenea.

Prima della somministrazione il vaccino deve essere ispezionato visivamente per la ricerca di materiale particolato estraneo o variazioni di colore. Non somministrare il vaccino se si osserva la presenza di materiale particolato estraneo e/o variazioni dell'aspetto fisico. Se nella confezione vengono forniti due aghi di lunghezze diverse, scegliere l'ago adatto ad assicurare una somministrazione intramuscolare.

Non congelare.

Bexsero non deve essere mescolato con altri vaccini nella stessa siringa.

Se si rende necessaria la co-somministrazione di altri vaccini, i vaccini devono essere somministrati in sedi di iniezione separate.

Prestare attenzione per assicurarsi che il vaccino sia iniettato esclusivamente per via intramuscolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti da esso derivanti devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.