

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## NOME DO MEDICAMENTO

Bexsero suspensão injetável em seringa pré-cheia  
Vacina contra o meningococo do grupo B (rADN, componente adsorvido)

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Uma dose (0,5 ml) contém:

Proteína de fusão NHBA recombinante de <i>Neisseria meningitidis</i> do grupo B <sup>1,2,3</sup>	50 microgramas
Proteína NadA recombinante de <i>Neisseria meningitidis</i> do grupo B <sup>1,2,3</sup>	50 microgramas
Proteína de fusão fHbp recombinante de <i>Neisseria meningitidis</i> do grupo B <sup>1,2,3</sup>	50 microgramas
Vesículas de membrana externa (VME) de <i>Neisseria meningitidis</i> do grupo B estirpe NZ98/254, medidas como a quantidade de proteína total com PorA P1.4 <sup>2</sup>	25 microgramas

<sup>1</sup> produzida em células *E. coli* por tecnologia de ADN recombinante

<sup>2</sup> adsorvida em hidróxido de alumínio (0,5 mg Al<sup>3+</sup>)

<sup>3</sup> NHBA (Antigénio de *Neisseria* de Ligação à Heparina), NadA (Adesina A de *Neisseria*), fHbp (proteína ligante fator H)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injetável.  
Suspensão líquida, branca e opalescente.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Bexsero é indicado para a imunização ativa de indivíduos com 2 ou mais meses de idade contra doença meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* do grupo B. O impacto da doença invasiva em diferentes grupos etários, bem como a variabilidade da epidemiologia do antigénio para estirpes do grupo B em diferentes áreas geográficas, devem ser considerados antes da vacinação. Ver secção 5.1 para informações acerca da proteção contra estirpes específicas do grupo B. A utilização desta vacina deve estar em conformidade com as recomendações oficiais.

### 4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

**Tabela 1. Resumo da posologia**

<b>Grupo etário</b>	<b>Imunização primária</b>	<b>Intervalos entre doses primárias</b>	<b>Reforço</b>
<b>Lactentes, 2 a 5 meses</b>	Três doses de 0,5 ml cada, com a primeira dose administrada aos 2 meses de idade <sup>a</sup>	Não inferior a 1 mês	Sim, 1 dose entre os 12 e 15 meses de idade <sup>b, c</sup>
<b>Lactentes não vacinados, 6 a 11 meses</b>	Duas doses de 0,5 ml cada	Não inferior a 2 meses	Sim, uma dose no segundo ano de vida com um intervalo de pelo menos 2 meses entre a série primária e a dose de reforço <sup>c</sup>
<b>Crianças não vacinadas, 12 a 23 meses</b>	Duas doses de 0,5 ml cada	Não inferior a 2 meses	Sim, uma dose com um intervalo de 12 a 23 meses entre a série primária e a dose de reforço <sup>c</sup>
<b>Crianças, 2 a 10 anos</b>	Duas doses de 0,5 ml cada	Não inferior a 2 meses	Necessidade não estabelecida <sup>d</sup>
<b>Adolescentes (a partir dos 11 anos) e adultos*</b>	Duas doses de 0,5 ml cada	Não inferior a 1 mês	Necessidade não estabelecida <sup>d</sup>

a A primeira dose deve ser administrada aos 2 meses de idade. A segurança e eficácia de Bexsero em lactentes com menos de 8 semanas de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

b Caso seja adiada, a dose de reforço não deve ser administrada após os 24 meses de idade.

c Ver secção 5.1. A necessidade e altura de administração de doses de reforço adicionais não foi ainda determinada.

d Ver secção 5.1.

\* Não existem dados para adultos com mais de 50 anos de idade.

#### Modo de administração

A vacina é administrada por injeção intramuscular profunda, preferivelmente na parte anterolateral da coxa em lactentes ou no músculo deltoide em indivíduos mais velhos.

Devem ser utilizados locais de injeção distintos se for administrada mais do que uma vacina em simultâneo.

A vacina não deve ser injetada por via intravenosa, subcutânea ou intradérmica e não deve ser misturada com outras vacinas na mesma seringa.

Para instruções acerca do manuseamento da vacina antes da administração, ver secção 6.6.

#### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Tal como com outras vacinas, a administração de Bexsero deve ser adiada em indivíduos que sofrem de doença febril aguda grave. No entanto, a presença de uma infeção ligeira, como uma constipação, não deverá resultar no adiamento da vacinação.

Não injetar por via intravascular.

Tal como com todas as vacinas injetáveis, deverão estar sempre disponíveis tratamento e supervisão médicos adequados em caso de reação anafilática após a administração da vacina.

Podem ocorrer reações relacionadas com ansiedade, incluindo reações vasovagais (síncope), hiperventilação ou reações relacionadas com o stress em associação com a vacinação, como uma resposta psicogénica à injeção com agulha (ver secção 4.8). É importante que estejam em vigor procedimentos para a prevenção de lesões devido a desmaio.

Esta vacina não deve ser administrada em indivíduos com trombocitopenia ou qualquer perturbação da coagulação que seja contraindicação da injeção por via intramuscular, exceto quando os benefícios potenciais são claramente superiores ao risco da administração.

Tal como com qualquer vacina, a vacinação com Bexsero pode não proteger todos os indivíduos vacinados.

Não se prevê que Bexsero proporcione proteção contra todas as estirpes meningocócicas do grupo B circulantes (ver secção 5.1).

Tal como acontece com muitas vacinas, os profissionais de saúde deverão saber que pode ocorrer um aumento da temperatura após a vacinação em lactentes e crianças (menos de 2 anos de idade). A administração profilática de antipiréticos no momento da vacinação, e logo após a mesma, pode reduzir a incidência e a intensidade de reações febris pós-vacinação. A medicação antipirética deve ser iniciada de acordo com as normas orientadoras locais para lactentes e crianças (menos de 2 anos de idade).

Os indivíduos com resposta imunológica diminuída, quer devido à utilização de terapêutica imunossupressora, doença genética ou outra causa, podem ter uma resposta reduzida à imunização ativa.

Existe informação de imunogenicidade em indivíduos com deficiências do complemento, asplénia ou disfunção esplénica disponível (ver seção 5.1).

Não existem dados acerca da utilização de Bexsero em indivíduos com mais de 50 anos de idade e existem dados limitados em doentes com condições médicas crónicas.

O risco potencial de apneia e a necessidade de monitorização respiratória durante 48 a 72 horas devem ser considerados quando a imunização primária for administrada a lactentes muito prematuros (nascidos às e antes das 28 semanas de gestação) e particularmente nos casos de história prévia de imaturidade respiratória. Uma vez que as vantagens da vacinação são altas neste grupo de lactentes, a vacinação não deve ser suspensa nem adiada.

A cápsula de fecho da ponta da seringa pode conter látex de borracha natural. Apesar do risco de desenvolvimento de reações alérgicas ser muito baixo, os profissionais de saúde deverão considerar o benefício/risco antes de administrar esta vacina em indivíduos com história de hipersensibilidade ao látex.

É utilizada canamicina no processo inicial de fabrico, sendo removida nas fases finais do fabrico. Caso presente, o nível de canamicina na vacina final é inferior a 0,01 microgramas por dose. A segurança da utilização de Bexsero em indivíduos com sensibilidade à canamicina não foi estabelecida.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Utilização com outras vacinas

Bexsero pode ser administrado em simultâneo com qualquer um dos seguintes antigénios de vacina, quer como vacinas monovalentes ou combinadas: difteria, tétano, tosse convulsa acelular, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielite inativada, hepatite B, pneumocócico heptavalente conjugado, sarampo, papeira, rubéola, varicela e meningococo do grupo C conjugado com CRM.

Os estudos clínicos demonstraram que as respostas imunitárias das vacinas de rotina coadministradas não foram afetadas pela administração concomitante de Bexsero, com base em taxas de resposta de anticorpos não inferiores às observadas na administração individual das vacinas de rotina. Foram observados resultados inconsistentes nos estudos sobre as respostas ao poliovírus tipo 2 inativado e ao serotipo 6B do pneumocócico conjugado, assim como títulos de anticorpos inferiores para o antigénio pertactina da tosse convulsa, mas estes dados não sugerem uma interferência com relevância clínica.

Devido ao risco aumentado de febre, sensibilidade no local da injeção, alterações nos hábitos alimentares e irritabilidade quando Bexsero foi administrado concomitantemente com as vacinas acima mencionadas, deve ser considerada vacinação separada, quando possível. A utilização profilática de paracetamol reduz a incidência e gravidade da febre sem afetar a imunogenicidade de Bexsero ou das vacinas de rotina. Além do paracetamol, o efeito de outros antipiréticos na resposta imunitária não foi estudado.

A administração concomitante de Bexsero com outras vacinas além das mencionadas não foi estudada.

Quando administrado concomitantemente com outras vacinas, Bexsero deve ser administrado em locais de injeção distintos (ver secção 4.2).

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

Não estão disponíveis dados clínicos suficientes sobre a exposição durante a gravidez.

O risco potencial para as mulheres grávidas é desconhecido. No entanto, a vacinação não deve ser suspensa quando existe um claro risco de exposição a infeção meningocócica.

Os dados não indicaram toxicidade maternal ou fetal, nem efeitos na gravidez, no comportamento materno, na fertilidade feminina ou no desenvolvimento pós-natal num estudo realizado em coelhos-fêmea em que foi administrado Bexsero com aproximadamente o equivalente a 10 vezes a dose humana, com base no peso corporal.

### Amamentação

Não existem informações sobre a segurança da vacina para as mulheres e os filhos durante a amamentação. A relação benefício/risco deve ser examinada antes de decidir proceder à imunização durante a amamentação.

Não foram observadas reações adversas em coelhos-mãe, nem nas respetivas ninhadas até ao 29º dia de aleitamento. Bexsero demonstrou ser imunogénico em animais em que a vacina foi administrada depois do parto e antes do aleitamento, tendo sido detetados anticorpos nas ninhadas, mas os níveis de anticorpos no leite não foram determinados.

### Fertilidade

Não existem dados sobre a fertilidade no ser humano.

Não foram observados efeitos sobre a fertilidade feminina nos estudos em animais.

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Bexsero sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, alguns dos efeitos mencionados na secção 4.8 “Efeitos indesejáveis” poderão afetar temporariamente a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

## Resumo do perfil de segurança

A segurança de Bexsero foi avaliada em 14 estudos, incluindo 10 ensaios clínicos controlados, com aleatorização com 8.776 indivíduos (com mais de 2 meses de idade) aos quais foi administrada pelo menos uma dose de Bexsero. Entre os indivíduos em que foi administrado Bexsero, 5.849 eram lactentes e crianças (até aos 2 anos de idade), 250 eram crianças (dos 2 aos 10 anos de idade) e 2.677 eram adolescentes e adultos. Dos indivíduos em que foi administrado um esquema de vacinação primária de Bexsero para lactentes, 3.285 administraram uma dose de reforço no segundo ano de vida. Adicionalmente, foram avaliados dados de outras 207 crianças expostas a Bexsero num estudo subsequente.

Em lactentes e crianças (menos de 2 anos de idade), as reações adversas locais e sistêmicas observadas com maior frequência nos ensaios clínicos foram a sensibilidade e eritema no local de injeção, febre e irritabilidade.

Nos estudos clínicos em lactentes vacinados aos 2, 4 e 6 meses de idade, a febre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) foi notificada por 69% a 79% dos indivíduos quando Bexsero foi coadministrado com vacinas de rotina (contendo os seguintes antígenos: pneumocócico 7-valente conjugado, difteria, tétano, tosse convulsa acelular, hepatite B, poliomielite inativada e *Haemophilus influenzae* tipo b), em comparação com 44% a 59% dos indivíduos que administraram apenas as vacinas de rotina. Foram também notificadas taxas superiores de utilização de antipiréticos em lactentes vacinados com Bexsero e vacinas de rotina. Quando Bexsero foi administrado individualmente, a frequência de febre foi semelhante à associada às vacinas de rotina em lactentes administradas durante os ensaios clínicos. Os casos de febre apresentaram um padrão previsível, estando a maioria dos mesmos resolvidos no dia seguinte à vacinação.

Em adolescentes e adultos, as reações adversas locais e sistêmicas observadas com maior frequência nos estudos clínicos foram a dor no local de injeção, mal-estar geral e cefaleias.

Não foi observado um aumento da incidência ou da gravidade das reações adversas com as subseqüentes doses de reforço do esquema de vacinação.

## Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas (após a imunização primária ou dose de reforço), consideradas pelo menos possivelmente relacionadas com a vacinação, foram classificadas de acordo com a frequência.

As frequências estão definidas da seguinte forma:

Muito frequentes: ( $\geq 1/10$ )

Frequentes: ( $\geq 1/100$ ,  $1/10$ )

Pouco frequentes: ( $\geq 1/1.000$ ,  $1/100$ )

Raros: ( $\geq 1/10.000$ ,  $1/1.000$ )

Muito raros: ( $< 1/10.000$ )

Desconhecido: (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Dentro de cada categoria de frequência, os efeitos adversos são indicados por ordem decrescente de gravidade.

Além das notificações originárias de estudos clínicos, são incluídas na lista seguinte as notificações voluntárias de reações adversas recebidas de todo o mundo para Bexsero após a introdução no mercado. Uma vez que estas reações são notificadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível calcular a frequência com fiabilidade, conseqüentemente, são listadas com a frequência “desconhecido”.

## **Lactentes e crianças (até 10 anos de idade)**

#### Doenças do sistema imunitário

Desconhecido: reações alérgicas (incluindo reações anafiláticas)

#### Doenças do metabolismo e da nutrição

Muito frequentes: perturbações alimentares

#### Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: sonolência, choro invulgar, cefaleias

Pouco frequentes: convulsões (incluindo convulsões febris)

Desconhecido: episódio hipotónico hiporresponsivo

#### Vasculopatias

Pouco frequentes: palidez (raro após reforço)

Raros: Síndrome de Kawasaki

#### Doenças gastrointestinais

Muito frequentes: diarreia, vômitos, (pouco frequente após reforço)

#### Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Muito frequentes: erupção cutânea (crianças entre os 12 e 23 meses de idade) (pouco frequente após reforço)

Frequentes: erupção cutânea (lactentes e crianças entre os 2 e 10 anos de idade)

Pouco frequentes: eczema

Raros: urticária

#### Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Muito frequentes: artralguas

#### Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: febre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), sensibilidade no local da injeção (incluindo sensibilidade grave no local da injeção definida por choro quando o membro injetado é movimentado), eritema no local da injeção, inchaço no local de injeção, endurecimento no local de injeção, irritabilidade

Pouco frequentes: febre ( $\geq 40^{\circ}\text{C}$ )

Desconhecido: vesículas no local de injeção ou em redor do mesmo

### **Adolescentes (a partir dos 11 anos de idade) e adultos**

#### Doenças do sistema imunitário

Desconhecido: reações alérgicas (incluindo reações anafiláticas)

#### Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: cefaleias

Desconhecido: síncope ou respostas vasovagais à injeção

#### Doenças gastrointestinais

Muito frequentes: náuseas

#### Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Muito frequentes: mialgias, artralguas

#### Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: dor no local de injeção (incluindo dor grave no local da injeção definida por incapacidade na realização da atividade normal do dia-a-dia), inchaço no local de injeção, endurecimento no local de injeção, eritema no local de injeção, mal-estar geral

Desconhecido: febre, vesículas no local de injeção ou em redor do mesmo

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V

#### **4.9 Sobredosagem**

Existem dados limitados sobre a sobredosagem. Em caso de sobredosagem, recomenda-se a monitorização das funções vitais e possível tratamento sintomático.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: vacinas meningocócicas, código ATC: J07AH09

##### Mecanismo de ação

A imunização com Bexsero destina-se a estimular a produção de anticorpos bactericidas, que reconhecem os antígenos NHBA, NadA, fHbp e PorA P1.4 (o antígeno imunodominante presente no componente VME) presentes na vacina, e com os quais se espera um efeito protetor contra a Doença Meningocócica Invasiva (DMI). Como estes antígenos são expressos de forma variável por diferentes estirpes, os meningococos que os expressem a níveis suficientes são passíveis de eliminação por anticorpos estimulados pela vacina. O Sistema de Tipagem de Antígenos Meningocócicos (MATS, Meningococcal Antigen Typing System) foi desenvolvido para relacionar perfis antígenicos de diferentes estirpes de bactérias meningocócicas do grupo B com a capacidade de eliminação das estirpes através do ensaio de anticorpos séricos bactericidas na presença de complemento humano (hSBA). Uma investigação de aproximadamente 1.000 isolados diferentes de meningocócicos do grupo B invasivos recolhidos durante 2007-2008 em 5 países europeus demonstrou que, dependendo do país de origem, 73% a 87% dos isolados meningocócicos do grupo B apresentaram um perfil antígeno MATS abrangido pela vacina. No geral, 78% (variação de 63-90% para um intervalo de confiança (IC) de 95%) das cerca de 1.000 estirpes foi potencialmente suscetível aos anticorpos induzidos pela vacina.

##### Eficácia clínica

A eficácia de Bexsero não foi avaliada em ensaios clínicos. A eficácia da vacina foi inferida através da demonstração de indução de respostas de anticorpos séricos bactericidas para cada um dos antígenos da vacina (ver secção Imunogenicidade).

##### Imunogenicidade

As respostas de anticorpos séricos bactericidas para cada um dos antígenos de vacina NadA, fHbp, NHBA e PorA P1.4 foi avaliada através da utilização de um conjunto de quatro estirpes de referência de meningococos do grupo B. Os anticorpos bactericidas para estas estirpes foram medidos através do Ensaio de Anticorpos Séricos Bactericidas, com soro humano como fonte de complemento (hSBA). Não estão disponíveis resultados para todos os esquemas de vacinação utilizando a estirpe de referência para NHBA.

A maioria dos estudos sobre a imunogenicidade primária foram estudos com aleatorização, controlados e multicêntricos. A imunogenicidade foi avaliada em lactentes, crianças, adolescentes e adultos.

##### Imunogenicidade em lactentes e crianças

Nos estudos em lactentes foram administradas aos participantes três doses de Bexsero aos 2, 4 e 6 ou 2, 3 e 4 meses de idade e uma dose de reforço no segundo ano de vida, a partir



dos 12 meses de idade. Foi colhido soro antes da vacinação, um mês após a terceira dose (ver Tabela 2) e um mês após a vacinação de reforço (ver Tabela 3). Num estudo de extensão, a persistência da resposta imunitária foi avaliada um ano após a dose de reforço (ver Tabela 3). As crianças previamente não vacinadas administraram duas doses no segundo ano de vida, sendo medida a persistência dos anticorpos um ano após a segunda dose (ver Tabela 4). A imunogenicidade após duas doses também foi documentada noutro estudo em lactentes com idade de 6 a 8 meses no momento da entrada no estudo (ver Tabela 4).

#### Imunogenicidade em lactentes com 2 a 6 meses de idade

Os resultados da imunogenicidade um mês após as três doses de Bexsero administradas aos 2, 3, 4 e 2, 4, 6 meses de idade estão resumidos na Tabela 2. As respostas de anticorpos bactericidas um mês após a terceira vacinação contra as estirpes meningocócicas de referência demonstraram ser elevadas contra os antígenos fHbp, NadA e PorA P1.4 nos dois esquemas de vacinação com Bexsero. As respostas bactericidas contra o antígeno NHBA também demonstraram ser elevadas nos lactentes vacinados no esquema 2, 4 e 6 meses, mas este antígeno mostrou ser menos imunogénico no esquema 2, 3 e 4 meses. As consequências clínicas da imunogenicidade reduzida para o antígeno NHBA neste esquema são desconhecidas.

**Tabela 2. Respostas de anticorpos séricos bactericidas 1 mês após a terceira dose de Bexsero administrada aos 2, 3, 4 ou aos 2, 4, 6 meses de idade**

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

\* % seropositivo = a percentagem de indivíduos que atingiram hSBA  $\geq$  1:5.

\*\* GMT= título médio geométrico (*Geometric Mean Titer*).

Os dados sobre a persistência dos anticorpos bactericidas aos 8 meses após a vacinação com Bexsero aos 2, 3 e 4 meses de idade, e aos 6 meses após a vacinação com Bexsero aos 2, 4 e 6 meses de idade (ponto pré-reforço), e os dados de reforço após uma quarta dose de Bexsero administrada aos 12 meses de idade estão resumidos na Tabela 3. A persistência da resposta imunitária um ano após a dose de reforço é também apresentada na Tabela 3.

**Tabela 3. Respostas de anticorpos séricos bactericidas a seguir a um reforço aos 12 meses após uma série primária administrada aos 2, 3 e 4 meses ou aos 2, 4 e 6 meses de idade, e persistência de anticorpos bactericidas um ano após o reforço**

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

\* o ponto pré-dose de reforço representa a persistência dos anticorpos bactericidas aos 8 meses após a vacinação com Bexsero aos 2, 3 e 4 meses de idade, e 6 meses após a vacinação com Bexsero aos 2, 4 e 6 meses de idade.

\*\* % seropositivo = a percentagem de indivíduos que atingiram hSBA  $\geq$  1:5.

\*\*\* GMT= título médio geométrico (*Geometric Mean Titer*).

Foi observada uma diminuição dos títulos de anticorpos para os antigénios PorA P1.4 e fHbp (atingindo 9%-10% e 12%-20% dos indivíduos com hSBA  $\geq$  1:5, respetivamente) num estudo adicional em crianças com 4 anos de idade que administraram, na idade lactente, um esquema primário e de reforço completo. No mesmo estudo, a resposta a uma dose adicional foi indicativa de memória imunológica, visto que 81%-95% dos indivíduos atingiram hSBA  $\geq$  1:5 para antigénios PorA P1.4 e 97%-100% para antigénios fHbp após a vacinação adicional. Não foi estabelecida a relevância clínica desta observação nem a necessidade de doses de reforço adicionais para manter a imunidade protetora a longo prazo.

Imunogenicidade em crianças com 6 a 11 meses, 12 a 23 meses e 2 a 10 anos de idade

A imunogenicidade após duas doses administradas com dois meses de diferença em crianças com 6 a 26 meses de idade foi documentada em três estudos, cujos resultados estão resumidos na Tabela 4. Relativamente a cada um dos antigénios da vacina, as taxas de resposta sérica e os GMT s de hSBA apresentaram-se elevados e semelhantes após o esquema de duas doses em lactentes com 6-8 meses de idade e em crianças com 13-15 e 24-26 meses de idade. Os dados sobre a persistência dos anticorpos um ano após a vacinação com duas doses aos 13 e 15 meses idade são também resumidos na Tabela 4.

**Tabela 4. Respostas de anticorpos séricos bactericidas após a vacinação com Bexsero aos 6 e 8 meses idade, 13 e 15 meses de idade ou 24 e 26 meses de idade e a persistência de anticorpos bactericidas um ano após as duas doses aos 13 e 15 meses de idade**

Antigénio		Grupo etário		
		6 a 11 meses de idade	12 a 23 meses de idade	2 a 10 anos de idade
		Idade de vacinação		
		6, 8 meses	13, 15 meses	24, 26 meses
fHbp	1 mês após a 2 <sup>a</sup> dose % seropositivo* (95% IC) hSBA GMT ** (95% IC)	N=23 100% (85-100) 250 (173-361)	N=163 100% (98-100) 271 (237-310)	N=105 100% (97-100) 220 (186-261)
	12 meses após a 2 <sup>a</sup> dose % seropositivo (95% IC) hSBA GMT (95% IC)	-	N=68 74% (61-83) 14 (9,4-20)	-
NadA	1 mês após a 2 <sup>a</sup> dose % seropositivo (95% IC) hSBA GMT (95% IC)	N=23 100% (85-100) 534 (395-721)	N=164 100% (98-100) 599 (520-690)	N=103 99% (95-100) 455 (372-556)
	12 meses após a 2 <sup>a</sup> dose % seropositivo (95% IC) hSBA GMT (95% IC)	-	N=68 97% (90-100) 70 (47-104)	-
PorA P1.4	1 mês após a 2 <sup>a</sup> dose % seropositivo (95% IC) hSBA GMT (95% IC)	N=22 95% (77-100) 27 (21-36)	N=164 100% (98-100) 43 (38-49)	N=108 98% (93-100) 27 (23-32)
	12 meses após a 2 <sup>a</sup> dose % seropositivo (95% IC) hSBA GMT (95% IC)	-	N=68 18% (9-29) 1,65 (1,2-2,28)	-
NHBA	1 mês após a 2 <sup>a</sup> dose % seropositivo (95% IC) hSBA GMT (95% IC)	-	N=46 63% (48-77) 11 (7,07-16)	N=100 97% (91-99) 38 (32-45)
	12 meses após a 2 <sup>a</sup> dose % seropositivo (95% IC) hSBA GMT (95% IC)	-	N=65 38% (27-51) 3,7 (2,15-6,35)	-

\* % seropositivo = a percentagem de indivíduos que atingiram hSBA  $\geq$  1:4 (no intervalo de idades dos 6 aos 11 meses) e hSBA  $\geq$  1:5 (no intervalo de idades dos 12 aos 23 meses e dos 2 aos 10 anos).

\*\* GMT= título médio geométrico (*Geometric Mean Titer*).

Num grupo adicional de 67 crianças avaliadas após a vacinação com Bexsero aos 40-44 meses de idade em dois estudos de extensão (N=36 e N=29-31, respetivamente), foi observado um aumento nos títulos de hSBA para os quatro antigénios de referência. As percentagens de indivíduos seropositivos foram de 100% para fHbp e NadA; 94% e 90% para PorA P1.4; 89% e 72% para NHBA.

Imunogenicidade em adolescentes (a partir dos 11 anos de idade) e adultos

Os adolescentes administraram duas doses de Bexsero com intervalos de um, dois ou seis meses entre as doses; estes dados estão resumidos nas Tabelas 5 e 6.

Nos estudos em adultos, os dados foram obtidos após a administração de duas doses de Bexsero com intervalos de um ou dois meses entre as doses (ver a Tabela 7).

Os calendários de vacinação de duas doses administradas com um intervalo de um ou dois meses mostraram respostas imunitárias semelhantes em adultos e adolescentes. Foram também observadas respostas semelhantes nos adolescentes em que foram administradas duas doses de Bexsero com um intervalo de seis meses.

**Tabela 5. Respostas de anticorpos séricos bactericidas em adolescentes um mês após duas doses de Bexsero administradas de acordo com calendários diferentes de duas doses e persistência dos anticorpos bactericidas 18 a 23 meses após a segunda dose**

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

\* % seropositivo = a percentagem de indivíduos que atingiram hSBA  $\geq$  1:4.

\*\* GMT= título médio geométrico (*Geometric Mean Titer*).

No estudo em adolescentes, as respostas bactericidas após duas doses de Bexsero foram estratificadas de acordo com os valores de hSBA no início do estudo: inferior a 1:4 e igual ou maior que 1:4.

As taxas de resposta sérica e as percentagens de indivíduos com um aumento de pelo menos 4x desde o título inicial de hSBA até um mês após a segunda dose de Bexsero estão resumidas na Tabela 6.

Após a vacinação com Bexsero, uma elevada percentagem dos indivíduos mostraram ser seropositivos e alcançarem aumentos de 4x nos títulos de hSBA independentemente do estado pré-vacinação.

**Tabela 6. Percentagem de adolescentes com resposta sérica e um aumento mínimo de 4x dos títulos bactericidas um mês após a administração de duas doses de Bexsero de acordo com diferentes calendários de duas doses – estratificados por títulos pré-vacinação**

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

\* % seropositivo = a percentagem de indivíduos que atingiram hSBA ≥ 1:4.

**Tabela 7. Respostas de anticorpos séricos bactericidas em adultos após duas doses de Bexsero administradas de acordo com calendários diferentes de duas doses**

Antigénio		0, 1 meses	0, 2 meses
fHbp	1 mês após a 2ª dose	N=28	N=46
	% seropositivo* (95% IC)	100% (88-100)	100% (92-100)
	hSBA GMT ** (95% IC)	100 (75-133)	93 (71-121)
NadA	1 mês após a 2ª dose	N=28	N=46
	% seropositivo (95% IC)	100% (88-100)	100% (92-100)
	hSBA GMT (95% IC)	566 (338-948)	144 (108-193)
PorA P1.4	1 mês após a 2ª dose	N=28	N=46
	% seropositivo (95% IC)	96% (82-100)	91% (79-98)
	hSBA GMT (95% IC)	47 (30-75)	32 (21-48)

\* % seropositivo = a percentagem de indivíduos que atingiram hSBA  $\geq$  1:4.

\*\* GMT= título médio geométrico (*Geometric Mean Titer*).

A resposta sérica bactericida ao antigénio NHBA não foi avaliada.

#### Imunogenicidade em populações especiais

##### *Crianças e adolescentes com deficiências do complemento, asplénia, ou disfunção esplénica*

Num estudo clínico de fase 3 realizado em crianças e adolescentes dos 2 aos 17 anos de idade com deficiências do complemento (40), com asplénia ou disfunção esplénica (107) e indivíduos saudáveis com idade correspondente (85), foram administradas duas doses de Bexsero com dois meses de intervalo. Um mês após o esquema de vacinação de 2 doses, a percentagem de indivíduos com hSBA  $\geq$  1:5 nos indivíduos com deficiências do complemento e asplénia ou disfunções esplénicas foi de 87% e 97% para o antigénio fHbp, 95% e 100% para o antigénio NadA, 68% e 86% para o antigénio PorA P1.4, 73% e 94% para o antigénio NHBA, respetivamente, indicando uma resposta imunitária nestes indivíduos imunocomprometidos. A percentagem de indivíduos saudáveis com hSBA  $\geq$  1:5 foi de 98% para o antigénio fHbp, 99% para o antigénio NadA, 83% para o antigénio PorA P1.4 e 99% para o antigénio NHBA

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Bexsero num ou mais sub-grupos da população pediátrica relativamente à prevenção de doença meningocócica causada por *Neisseria meningitidis* do grupo B (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos da toxicidade de dose repetida e estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

## **6.1 Lista dos excipientes**

Cloreto de sódio  
Histidina  
Sacarose  
Água para preparações injetáveis

Ver secção 2 acerca do adsorvente.

## **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

## **6.3 Prazo de validade**

3 anos

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).  
Não congelar.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

0,5 ml de suspensão numa seringa pré-cheia (vidro de tipo I) com uma rolha êmbolo (borracha de bromobutilo tipo I) e com uma cápsula de fecho protetora (borracha de tipo I ou tipo II) com ou sem agulhas.

Embalagem de 1 ou 10 seringas. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Durante o armazenamento, pode observar-se um depósito esbranquiçado fino na seringa pré-cheia contendo a suspensão.

Antes da utilização, a seringa pré-cheia deve ser bem agitada para formar uma suspensão homogénea.

A vacina deve ser examinada visualmente para detetar partículas e descoloração antes da administração. Em caso de presença de partículas estranhas e/ou variação do aspeto físico, a vacina não deve ser administrada. Se forem fornecidas duas agulhas de comprimentos diferentes na embalagem, escolha a agulha adequada para assegurar uma administração intramuscular.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**



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

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 14 de janeiro de 2013

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

DD/MM/AAAA

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço dos fabricantes das substâncias ativas de origem biológica (NHBA, NadA, fHbp):

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Áustria

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica (VME):

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

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote:

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

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

• **Libertação oficial do lote**

Nos termos do artigo 114.º da Diretiva 2001/83/EC, a libertação oficial do lote será feita por um laboratório estatal ou um laboratório designado para esse efeito.

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

• **Relatórios Periódicos de Segurança Atualizados**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

## INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

### EMBALAGEM EXTERIOR

#### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Bexsero suspensão injetável em seringa pré-cheia  
Vacina contra o meningococo do grupo B (rADN, componente, adsorvido)

#### 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

0,5 ml de dose contém:

Proteínas NHBA/NadA/fHbp recombinantes de <i>Neisseria meningitidis</i> do grupo B	50/50/50 microgramas
Vesículas de membrana externa (VME) de <i>Neisseria meningitidis</i> do grupo B estirpe NZ98/254, medidas como a quantidade de proteína total com PorA P1.4	25 microgramas

Adsorvida em hidróxido de alumínio (0,5 mg Al<sup>3+</sup>).

#### 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: cloreto de sódio, histidina, sacarose, água para preparações injetáveis.

#### 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão injetável (0,5 ml)

1 seringa pré-cheia com 0,5 ml de suspensão, com agulhas

1 seringa pré-cheia com 0,5 ml de suspensão, sem agulhas

10 seringas pré-cheias com 0,5 ml de suspensão cada, com agulhas

10 seringas pré-cheias com 0,5 ml de suspensão cada, sem agulhas

#### 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para via intramuscular.

Agitar bem antes de utilizar.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

#### 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

#### 7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.  
Não congelar.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**SERINGA PRÉ-CHEIA**



**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Bexsero suspensão injetável  
Vacina contra o meningococo B  
Via IM

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL:

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote:

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

1 dose (0,5 ml)

**6. OUTRAS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Bexsero suspensão injetável em seringa pré-cheia

Vacina contra o meningococo do grupo B (rADN, componente, adsorvido)

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar ou a criança começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si ou para a sua criança.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Esta vacina foi receitada apenas para si ou para a sua criança.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### O que contém este folheto:

1. O que é Bexsero e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar ou a sua criança utilizar Bexsero
3. Como utilizar Bexsero
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Bexsero
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### 1. O que é BEXSERO e para que é utilizado

Bexsero é uma vacina contra o meningococo do grupo B.

Bexsero contém quatro componentes diferentes da superfície da bactéria *Neisseria meningitidis* do grupo B.

Bexsero é administrado a indivíduos a partir dos 2 meses de idade para auxiliar na proteção contra a doença provocada pela bactéria *Neisseria meningitidis* do grupo B. Estas bactérias podem causar infeções graves, e por vezes ameaçadoras da vida, como a meningite (inflamação das membranas que revestem o cérebro e a medula espinhal) e sépsis (infeção do sangue).

A vacina funciona através da estimulação específica do sistema de defesa natural do organismo da pessoa vacinada. Este processo resulta na proteção contra a doença.

#### 2. O que precisa de saber antes de utilizar ou a sua criança utilizar BEXSERO

##### NÃO utilize Bexsero:

- Se tem, ou se a sua criança tiver alergia às substâncias ativas ou a qualquer outro componente desta vacina (indicados na secção 6).

##### Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de utilizar ou a sua criança utilizar Bexsero, se tiver ou se a sua criança tiver:

- uma infecção grave com temperatura alta. Neste caso, a vacinação será adiada. A presença de uma infecção ligeira, por exemplo, uma constipação, não deverá exigir o adiamento da vacinação, mas fale primeiro com o seu médico ou enfermeiro.
- hemofilia ou qualquer outro problema que possa impedir a coagulação correta do sangue como o tratamento com anticoagulantes. Fale primeiro com o seu médico ou enfermeiro.
- se a sua criança nasceu prematuramente (antes ou às 28 semanas de gestação), particularmente se tem dificuldades respiratórias, informe o seu médico. Paragens respiratórias ou respiração irregular durante um pequeno período de tempo podem ser mais frequentes nos primeiros três dias após a vacinação destes bebés, podendo necessitar de monitorização especial.
- uma alergia ao antibiótico canamicina. Se estiver presente, a quantidade de canamicina na vacina é baixa. Se tiver ou a sua criança tiver alergia à canamicina, fale primeiro com o seu médico ou enfermeiro.

Podem ocorrer reações como desmaio, sensação de desmaio ou outras reações relacionadas com o stress em resposta a qualquer injeção com agulha. Informe o seu médico ou enfermeiro se já tiver sofrido este tipo de reações anteriormente.

Informe o seu médico ou enfermeiro se tem ou a sua criança tem alergia ao látex. A cápsula de fecho da ponta da seringa pode conter látex de borracha natural. O risco de desenvolvimento de uma reação alérgica é muito baixo, mas o seu médico ou enfermeiro necessitam de ter conhecimento da sua alergia para decidir se Bexsero pode ser administrado a si ou à sua criança.

Não existem dados sobre a utilização de Bexsero em adultos com mais de 50 anos de idade. Existe informação limitada sobre a administração de Bexsero em doentes com condições médicas crónicas ou com um sistema imunitário enfraquecido. Se apresentar ou a sua criança apresentar um sistema imunitário enfraquecido (por exemplo, devido ao uso de medicamentos imunossuppressores, ou infecção com VIH, ou defeitos hereditários no sistema de defesa natural do organismo) é possível que a eficácia de Bexsero seja reduzida.

Tal como com qualquer vacina, Bexsero poderá não proteger totalmente os indivíduos vacinados.

### **Outros medicamentos e Bexsero**

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver ou a sua criança estiver a tomar, tiverem tomado recentemente, ou se vierem a tomar outros medicamentos, ou se tiverem recebido recentemente qualquer outra vacina.

Bexsero pode ser administrado em simultâneo com qualquer um dos seguintes componentes de vacina: difteria, tétano, tosse convulsa (pertussis), *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielite, hepatite B, pneumococos, sarampo, papeira, rubéola, varicela e meningococo C. Fale com o seu médico ou enfermeiro se precisar de mais informações.

Quando administrado ao mesmo tempo que outras vacinas, Bexsero deve ser administrado em locais de injeção distintos.

O seu médico ou enfermeiro poderão indicar-lhe que dê medicamentos à sua criança para baixar a febre no momento da injeção com Bexsero e após a injeção. Isto ajudará a reduzir alguns dos efeitos secundários da Bexsero.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de Bexsero lhe ser administrado. O seu médico poderá ainda assim recomendar a administração de Bexsero se estiver em risco de exposição a uma infecção meningocócica.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Os efeitos de Bexsero sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, alguns dos efeitos mencionados na secção 4 “Efeitos secundários possíveis” poderão afetar temporariamente a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

### **Bexsero contém cloreto de sódio**

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, sendo considerado essencialmente “isento de sódio”.

## **3. Como utilizar BEXSERO**

Bexsero (0,5 ml) será administrado à sua criança ou a si por um médico ou enfermeiro. Será injetado num músculo, normalmente na coxa dos lactentes ou no braço das crianças, adolescentes e adultos.

É importante seguir as instruções do médico ou enfermeiro para que cumpra, ou a sua criança cumpra o programa de injeções (doses).

### **Lactentes dos 2 aos 5 meses de idade**

A sua criança deverá administrar um conjunto inicial de três injeções da vacina, seguidas por uma quarta injeção (reforço).

- A primeira injeção deve ser administrada aos 2 meses de idade.
- O intervalo entre cada injeção deve ser, no mínimo, 1 mês.
- Será administrada uma quarta injeção (reforço) entre os 12 e 15 meses de idade. Caso seja adiado, o reforço não deve ser administrado após os 24 meses de idade.

### **Lactentes dos 6 aos 11 meses de idade**

Os lactentes não vacinados entre os 6 e 11 meses de idade devem administrar duas injeções seguidas por uma terceira injeção (reforço).

- O intervalo entre as injeções deve ser, no mínimo, 2 meses.
- Será administrada uma terceira injeção (reforço) no segundo ano de vida, após pelo menos 2 meses a partir da segunda injeção.

### **Crianças dos 12 aos 23 meses de idade**

As crianças entre os 12 e 23 meses de idade devem administrar duas injeções, seguidas de uma terceira injeção (reforço).

- O intervalo entre cada injeção deve ser, no mínimo, 2 meses
- É administrada uma terceira injeção (reforço) após um intervalo de 12 a 23 meses a partir da segunda injeção.

### **Crianças dos 2 aos 10 anos de idade**

As crianças entre os 2 e 10 anos de idade devem administrar duas injeções.

- O intervalo entre cada injeção deve ser, no mínimo, 2 meses.

### **Adolescentes (a partir dos 11 anos de idade) e adultos**

Os adolescentes (a partir dos 11 anos de idade) e adultos devem administrar duas injeções.

- O intervalo entre cada injeção deve ser, no mínimo, 1 mês.

### **Adultos com mais de 50 anos de idade**

Não existem dados sobre adultos com mais de 50 anos de idade. Fale com o seu médico para aconselhamento sobre se será benéfico para si administrar Bexsero.

Caso ainda tenha dúvidas acerca da Bexsero, fale com o seu médico ou enfermeiro.

#### **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todas as vacinas, esta vacina pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Quando Bexsero for administrado a si ou à sua criança, os efeitos secundários muito frequentes (podem ocorrer em mais de 1 em 10 pessoas) que poderá ter ou a sua criança poderá ter (notificados em todos os grupos etários) são:

- dor/sensibilidade no local de injeção, vermelhidão da pele no local de injeção, inchaço da pele no local de injeção, endurecimento da pele no local da injeção.

Os seguintes efeitos secundários podem também ocorrer após a administração desta vacina.

##### **Lactentes e crianças (até aos 10 anos de idade)**

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- febre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )
- perda de apetite
- sensibilidade ou desconforto no local de injeção (incluindo sensibilidade grave no local de injeção, demonstrada ao chorar quando o membro injetado é manipulado/ mexido)
- dor nas articulações
- erupção na pele (crianças entre os 12 e 23 meses de idade) (pouco frequente após reforço)
- sonolência
- irritabilidade
- choro invulgar
- vômitos
- diarreia
- dor de cabeça

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- erupção na pele (lactentes e crianças entre os 2 e 10 anos de idade)

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- febre alta ( $\geq 40^{\circ}\text{C}$ )
- convulsões (incluindo convulsões febris)
- vômitos (após reforço)
- pele seca
- palidez (raro após reforço)

**Raros** (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- doença de Kawasaki, podendo incluir sintomas como febre com duração superior a cinco dias, associada a erupção na pele (manchas na pele) no tronco por vezes seguida por descamação da pele das mãos e dedos, gânglios inchados no pescoço, e olhos, lábios, garganta e língua vermelhos
- erupção na pele com ou sem comichão

##### **Adolescentes (a partir dos 11 anos de idade) e adultos**

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- dor no local de injeção com incapacidade de realizar a atividade normal do dia-a-dia
- dores nos músculos e articulações
- náuseas
- sensação de mal-estar geral
- dor de cabeça

Os efeitos secundários notificados após a introdução no mercado incluem:

Reações alérgicas que podem incluir inchaço grave dos lábios, boca, garganta (podendo causar dificuldades ao engolir), dificuldades respiratórias com pieira ou tosse, erupção na pele, perda de consciência e tensão arterial muito baixa.

Colapso (início súbito de fraqueza muscular), menos respondedor(a) que o habitual ou falta de consciência e palidez ou coloração azulada da pele em crianças pequenas.

Sensação de desmaio ou desmaio.

Febre (adolescentes a partir dos 11 anos de idade e adultos).

Bolhas no local de injeção ou em redor do mesmo.

### Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar BEXSERO

Manter esta vacina fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize esta vacina após o prazo de validade impresso na embalagem após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu médico ou enfermeiro como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Bexsero

Uma dose (0,5 ml) contém:

Substâncias ativas:

Proteína de fusão NHBA recombinante de <i>Neisseria meningitidis</i> do grupo B <sup>1,2,3</sup>	50 microgramas
Proteína NadA recombinante de <i>Neisseria meningitidis</i> do grupo B <sup>1,2,3</sup>	50 microgramas
Proteína de fusão fHbp recombinante de <i>Neisseria meningitidis</i> do grupo B <sup>1,2,3</sup>	50 microgramas
Vesículas de membrana externa (VME) de <i>Neisseria meningitidis</i> do grupo B estirpe NZ98/254, medidas como a quantidade de proteína total com PorA P1.4 <sup>2</sup>	25 microgramas

<sup>1</sup> produzida em células de *E. coli* por tecnologia de ADN recombinante

<sup>2</sup> adsorvida em hidróxido de alumínio (0,5 mg de Al<sup>3+</sup>)

<sup>3</sup> NHBA (Antigénio de *Neisseria* de Ligação à Heparina), NadA (Adesina A de *Neisseria*), fHbp (proteína ligante de fator H)

Outros componentes:

Cloreto de sódio, histidina, sacarose e água para preparações injetáveis (ver secção 2 para mais informações sobre sódio e látex).

### **Qual o aspeto de Bexsero e conteúdo da embalagem**

Bexsero é uma suspensão injetável numa seringa pré-cheia (vidro de tipo I) com uma rolha êmbolo (borracha de bromobutilo tipo I) e com uma cápsula de fecho protetora (borracha de tipo I ou tipo II), com ou sem agulhas.

Embalagens de 1 ou 10 seringas.

A suspensão é um líquido branco, opalescente.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado:**

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

### **Fabricante:**

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **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**

ГлаксоСмитКлайн 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

#### **Norge**

GlaxoSmithKline AS



Tel: +372 667 6900  
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 04 59 21 81 11

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

Tlf: + 47 22 70 20 00  
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

**Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

---

**A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:**

Durante o armazenamento, pode observar-se um depósito esbranquiçado fino na seringa pré-cheia contendo a suspensão.

Antes da utilização, a vacina deve ser bem agitada para formar uma suspensão homogênea.

A vacina deve ser examinada visualmente para detetar partículas e descoloração antes da administração. Em caso de presença de partículas estranhas e/ou variação do aspeto físico, a vacina não deve ser administrada. Se forem fornecidas duas agulhas de comprimentos diferentes na embalagem, escolha a agulha adequada para assegurar uma administração intramuscular.

Não congelar.

Bexero não deve ser misturada com outras vacinas na mesma seringa.

Se a administração concomitante de outras vacinas for necessária, as vacinas devem ser administradas em locais de injeção distintos.

Deve assegurar-se que a vacina é injetada apenas por via intramuscular.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.