

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bexsero injektionsvätska, suspension i förfylld spruta  
Meningokock grupp B-vaccin (rDNA, komponent, adsorberat)

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dos (0,5 ml) innehåller:

Rekombinant <i>Neisseria meningitidis</i> grupp B NHBA-fusionsprotein <sup>1, 2, 3</sup>	50 mikrogram
Rekombinant <i>Neisseria meningitidis</i> grupp B NadA-protein <sup>1, 2, 3</sup>	50 mikrogram
Rekombinant <i>Neisseria meningitidis</i> grupp B fHbp-fusionsprotein <sup>1, 2, 3</sup>	50 mikrogram
Yttre membranblåsor (outer membrane vesicles, OMV) från <i>Neisseria meningitidis</i> grupp B stam NZ98/254 uppmätt som mängden totalt protein innehållande PorA P1.4 <sup>2</sup>	25 mikrogram

<sup>1</sup> producerat i *E. coli*-celler genom rekombinant DNA-teknik

<sup>2</sup> adsorberat på aluminiumhydroxid (0,5 mg Al<sup>3+</sup>)

<sup>3</sup> NHBA (heparinbindande *Neisseria*antigen), NadA (*Neisseria* adhesin A), fHbp (faktor H-bindande protein)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, suspension.  
Vit opalskimrande suspensionsvätska.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Bexsero är avsett för aktiv immunisering av personer från 2 månaders ålder mot invasiv meningokocksjukdom orsakad av *Neisseria meningitidis* grupp B.

Påverkan på invasiv sjukdom i olika åldersgrupper såväl som variabiliteten på antigenepidemiologi för grupp B-stammar i olika geografiska områden bör övervägas vid vaccinationen. Se avsnitt 5.1 för information om skydd mot specifika grupp B-stammar.

Användning av detta vaccin skall ske i enlighet med officiella rekommendationer.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

**Tabell 1. Doseringsammanfattning**

<b>Åldersgrupp</b>	<b>Primär immunisering</b>	<b>Intervall mellan primära doser</b>	<b>Booster</b>
<b>Spädbarn, 2 till 5 månader</b>	Tre doser om vardera 0,5 ml, varav första dosen vid 2 månaders ålder <sup>a</sup>	Minst 1 månad	Ja, en dos mellan 12 och 15 månader <sup>b, c</sup>
<b>Ovaccinerade spädbarn, 6 till 11 månader</b>	Två doser om vardera 0,5 ml	Minst 2 månader	Ja, en dos under det andra levnadsåret med ett intervall på minst 2 månader mellan den primära serien och boosterdos <sup>c</sup>
<b>Ovaccinerade barn, 12 till 23 månader</b>	Två doser om vardera 0,5 ml	Minst 2 månader	Ja, en dos med ett intervall på 12 till 23 månader mellan den primära serien och boosterdos <sup>c</sup>
<b>Barn, 2 till 10 år</b>	Två doser om vardera 0,5 ml	Minst 2 månader	Behovet ej fastställt <sup>d</sup>
<b>Ungdomar (från 11 års ålder) och vuxna*</b>	Två doser om vardera 0,5 ml	Minst 1 månad	Behovet ej fastställt <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Första dosen bör ges vid 2 månaders ålder. Säkerhet och effekt av Bexsero hos spädbarn yngre än 8 veckor har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

<sup>b</sup> Vid försening bör booster dosen inte ges senare än vid 24 månaders ålder.

<sup>c</sup> Se avsnitt 5.1. Behovet av, och tidpunkten för, ytterligare booster doser har ännu inte fastställts.

<sup>d</sup> Se avsnitt 5.1.

\* Det finns inga data för vuxna över 50 år.

#### Administreringsätt

Vaccinet ges genom en djup intramuskulär injektion, helst i anterolaterala delen av låret på spädbarn eller i deltoïdmuskelområdet på överarmen hos äldre patienter.

Separata injektionsställen måste användas om mer än ett vaccin administreras samtidigt.

Vaccinet får inte injiceras intravenöst, subkutant eller intradermalt, och får inte blandas med andra vacciner i samma spruta.

Anvisningar om hantering av vaccinet före administrering finns i avsnitt 6.6.

#### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

Som med andra vacciner ska administrering av Bexsero skjutas upp för patienter som lider av akut svår sjukdom med feber. Förekomsten av en mindre infektion, t.ex. förkylning, bör emellertid inte föranleda att vaccinationen skjuts upp.

Får ej injiceras intravaskulärt.

Som för alla injicerbara vacciner ska lämplig medicinsk behandling och övervakning alltid finnas snabbt tillgänglig i händelse av en anafylaktisk reaktion efter administreringen av vaccinet.

Ångestrelaterade reaktioner, inklusive vasovagala reaktioner (synkope), hyperventilering eller stressrelaterade reaktioner kan förekomma i samband med vaccination som en psykogen reaktion på nålsticket (se avsnitt 4.8). Det är viktigt att rutiner finns för att undvika skador på grund av svimning.

Vaccinet bör inte ges till personer med trombocytopeni eller någon koagulationsrubbnig som kan utgöra kontraindikation för intramuskulär injektion, såvida inte den potentiella nyttan klart överväger risken vid administreringen.

Som med andra vacciner skyddar vaccineringen med Bexsero eventuellt inte alla som får vaccinet. Bexsero förväntas inte skydda mot alla meningokock grupp B-stammar som kan förekomma (se avsnitt 5.1).

I likhet med många vacciner bör hälsovårdspersonalen vara medveten om att temperaturstegring kan förekomma efter vaccination av spädbarn och barn (i åldrarna under 2 år). Profylaktisk administrering av antipyretika i samband med och strax efter vaccinationen kan minska incidensen av och intensiteten på feberreaktioner efter vaccinationen. Antipyretisk medicinering bör sättas in enligt lokala riktlinjer för spädbarn och barn (i åldrarna under 2 år).

Individer med nedsatt immunförsvar, oavsett om det beror på användning av immunhämmande läkemedel, en genetisk sjukdom eller andra faktorer, kan ha nedsatt antikroppssvar på aktiv immunisering.

Data om immunogenicitet finns för personer med komplementbrister, aspleni eller dysfunktion av mjälten (se avsnitt 5.1).

Det finns inga data på användningen av Bexsero hos patienter över 50 års ålder och begränsade data för patienter med kroniska medicinska tillstånd.

Den potentiella risken för apné och behovet av andningsövervakning i 48-72 timmar bör tas i beaktande vid administrering av den primära immuniseringsserien till mycket prematura spädbarn (födda  $\leq$  28:e graviditetsveckan), och särskilt hos sådana med en tidigare anamnes av respiratorisk omognad. Då fördelen med vaccinering är stor i denna grupp av spädbarn bör vaccinationen inte undanhållas eller fördröjas.

Spetskyddet på sprutan kan innehålla naturligt gummilatex. Även om risken för att utveckla allergiska reaktioner är mycket liten bör hälsovårdspersonal väga fördelarna mot riskerna före administrering av detta vaccin till patienter med känd överkänslighet för latex.

Kanamycin används tidigt i tillverkningsprocessen och avlägsnas under de senare skedena av tillverkningen. Om det finns kanamycinrester kvar, är nivåerna i det slutliga vaccinet mindre än 0,01 mikrogram per dos.

Säker användning av Bexsero hos kanamycinkänsliga personer har inte fastställts.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Användning tillsammans med andra vacciner

Bexsero kan ges samtidigt med vilka som helst av följande vaccinantigener, antingen i form av monovalenta eller i form av kombinationsvacciner: difteri, stelkramp, acellulär kikhosta, *Haemophilus influenzae* typ b, inaktiverad poliomyelit, hepatit B, heptavalent pneumokockkonjugat, mässling, påssjuka, röda hund, vattkoppor och meningokock grupp C-CRM konjugat.

Kliniska studier har visat att immunsvaret på de samadministrerade rutinvaccinerna inte påverkades av samtidig administrering av Bexsero, baserat på att antikroppssvarsfrekvenserna för rutinvaccinerna inte var lägre än när dessa administrerades ensamma. Inkonsekventa resultat har setts i studier av svaret på inaktiverat poliovirus typ 2 och pneumokockkonjugat serotyp 6B, dessutom noterades lägre antikropstitrar som svar på pertussis pertaktin-antigen, men dessa data tyder inte på att påverkan är kliniskt signifikant.

Som följd av en ökad risk för feber, ömhet på injektionsstället, förändrade matvanor och irritabilitet när Bexsero samadministrerades med ovan nämnda vacciner, kan vaccination vid separata tillfällen övervägas när så medges. Profylaktisk användning av paracetamol minskar incidensen och svårighetsgraden på feber utan att påverka immunogeniciteten för vare sig Bexsero eller rutinvaccinerna. Effekten av annan antipyretika än paracetamol på immunsvaret har inte studerats.

Samtidig administrering av Bexsero och andra vacciner än de som omnämns ovan har inte studerats.

När det ges samtidigt med andra vacciner måste Bexsero administreras på ett separat injektionsställe (se avsnitt 4.2).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Det finns inte tillräckligt med kliniska data från exponering under graviditet.

Den potentiella risken för gravida kvinnor är okänd. Trots detta bör vaccinationen inte skjutas upp om det föreligger en påtaglig risk för exponering för meningokockinfektion.

Inga tecken på toxicitet för moder eller foster, och inga effekter på graviditet, moderns beteende, kvinnlig fertilitet eller postnatal utveckling observerades i en studie under vilken kaninbonor fick Bexsero med motsvarande cirka 10 gånger den mänskliga dosen baserat på kroppsvikt.

##### Amning

Det finns ingen information om vaccinets säkerhet för kvinnor och deras barn under amning. Nyttariskförhållandet måste undersökas innan man fattar beslut om immunisering under amning.

Inga biverkningar har observerats hos vaccinerade kaninbonor eller deras avkomma under 29 dagars digivning. Bexsero var immunogent för moderdjur som vaccinerades före digivning, och antikroppar kunde detekteras i avkomman, men antikropps nivåerna i mjölken fastställdes ej.

##### Fertilitet

Det finns inga data om fertilitet hos människor.

Inga effekter på hondjurens fertilitet har observerats vid djurstudier.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Bexsero har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vissa av de effekter som nämns i avsnitt 4.8 "Biverkningar" kan emellertid tillfälligt påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för Bexsero utvärderades i 14 studier inklusive 10 randomiserade kontrollerade kliniska prövningar på 8 776 försökspersoner (från 2 månaders ålder) som fick minst en dos av Bexsero. Av de som fick Bexsero var 5 849 spädbarn och barn (yngre än 2 år), 250 var barn (2 till 10 år) och 2 677 var ungdomar och vuxna. Av de försökspersoner som fick den primära serien med Bexsero för spädbarn fick 3 285 en boosterdos under det andra levnadsåret. Vidare har data för ytterligare 207 barn som exponerades för Bexsero i en senare studie utvärderats.

Hos spädbarn och barn (under 2 år) var de vanligaste lokala och systemiska biverkningarna som observerades under de kliniska prövningarna ömhet och erytem på injektionsstället, feber och irritabilitet.

I kliniska studier på spädbarn som vaccinerades vid 2, 4 och 6 månaders ålder rapporterades feber ( $\geq 38^\circ\text{C}$ ) av 69 % till 79 % av försökspersoner när Bexsero samadministrerades med rutinvacciner (innehållande följande antigener: heptavalent pneumokockkonjugat, difteritoxoid, tetanustoxoid, acellulära kikhostekomponenter, rekombinant hepatit B, inaktiverat poliovirus och *Haemophilus influenzae* typ b) jämfört med 44 % till 59 % av de försökspersoner som bara fick rutinvaccinerna. Högre frekvenser av användning av antipyretika rapporterades också för spädbarn som vaccinerats med Bexsero och rutinvacciner. När Bexsero gavs ensamt var feberfrekvensen liknande den som rapporterats för rutinvacciner för spädbarn som administrerats under kliniska prövningar. När feber förekom följde den i allmänhet ett förutsägbart mönster och försvann i de flesta fall dagen efter vaccinationen.

Hos ungdomar och vuxna var de vanligaste lokala och systemiska biverkningarna som observerades under de kliniska prövningarna smärta på injektionsstället, sjukdomskänsla och huvudvärk.

Ingen ökning av incidensen eller svårighetsgraden på biverkningarna observerades vid efterföljande doser i vaccinationsserien.

#### Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar (efter primär immunisering eller boosterdos) som ansågs kunna vara åtminstone möjligen relaterade till vaccinationen har kategoriserats utifrån frekvens.

Frekvenserna definieras enligt följande:

Mycket vanliga	( $\geq 1/10$ )
Vanliga	( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )
Mindre vanliga	( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )
Sällsynta	( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )
Mycket sällsynta	( $< 1/10\ 000$ )
Ingen känd frekvens	(kan inte beräknas från tillgängliga data)

För varje frekvensgruppering presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Utöver rapporter från kliniska prövningar finns världsomspännande spontanrapporter mottagna efter marknadsintroduktion av Bexsero inkluderade i listan. Eftersom dessa biverkningar har rapporterats spontant av en population av okänd storlek är det inte alltid möjligt att uppskatta deras frekvens på ett tillförlitligt sätt, och de är därför listade som ingen känd frekvens.

### **Spädbarn och barn (upp till 10 år)**

#### Immunsystemet

Ingen känd frekvens: allergiska reaktioner (inklusive anafylaktiska reaktioner)

#### Metabolism och nutrition

Mycket vanliga: ätstörningar

#### Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: sömnlighet, ovanligt skrikande, huvudvärk

Mindre vanliga: krampanfall (inklusive feberkramper)

Ingen känd frekvens: hypoton-hyporesponsiv episod

#### Blodkärl

Mindre vanliga: blekhet (sällsynt efter boosterdos)

Sällsynta: Kawasakis syndrom

### Magtarmkanalen

Mycket vanliga: diarré, kräkningar (sällsynt efter booster-dosen)

### Hud och subkutan vävnad

Mycket vanliga: utslag (barn, 12 till 23 månaders ålder) (sällsynt efter booster-dosen)

Vanliga: utslag (spädbarn och barn, 2 till 10 års ålder)

Mindre vanliga: eksem

Sällsynta: nässelutslag

### Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mycket vanliga: artralgi

### Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: feber ( $\geq 38$  °C), ömhet på injektionsstället (inklusive allvarlig ömhet på injektionsstället definierat som att barnet skriker när man rör på den injicerade extremiteten), erytem på injektionsstället, svullnad på injektionsstället, induration på injektionsstället, irritabilitet

Mindre vanliga: feber ( $\geq 40$  °C)

Ingen känd frekvens: blåsor på eller runt injektionsstället

## **Ungdomar (från 11 år) och vuxna**

### Immunsystemet

Ingen känd frekvens: allergiska reaktioner (inklusive anafylaktiska reaktioner)

### Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: huvudvärk

Ingen känd frekvens: synkope eller vasovagala reaktioner på injektionen

### Magtarmkanalen

Mycket vanliga: illamående

### Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mycket vanliga: myalgi, artralgi

### Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: smärta på injektionsstället (inklusive svår smärta på injektionsstället definierat som oförmåga att utföra normal daglig aktivitet), svullnad på injektionsstället, induration på injektionsstället, erytem på injektionsstället, sjukdomskänsla

Ingen känd frekvens: feber, blåsor på eller runt injektionsstället

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

## **4.9 Överdoser**

Erfarenheten av överdosering är begränsad. I händelse av överdosering rekommenderas övervakning av vitala funktioner samt eventuell symptomatisk behandling.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Vaccin mot meningokockinfektioner, ATC-kod: J07AH09

## Verkningsmekanism

Immunisering med Bexsero är avsett att stimulera produktionen av bakteriedödande antikroppar som känner igen vaccinantigenerna NHBA, NadA, fHbp och PorA P1.4 (det immundominerande antigen som förekommer i OMV-komponenten) och förväntas skydda mot invasiv meningokocksjukdom (Invasive Meningococcal Disease, IMD). Då dessa antigener uttrycks i varierande grad av olika stammar är meningokocker som uttrycker sådana i tillräckliga nivåer känsliga för att avdödas av vaccinframkallade antikroppar. Meningokockantigentypningssystemet (MATS) har utvecklats för att relatera antigenprofilerna för olika stammar av meningokock grupp B-bakterier till stammarnas känslighet i en serumbaserad bakteriedödande analys med humankomplement (hSBA). En undersökning av cirka 1 000 olika invasiva meningokock grupp B-isolat som samlats in under 2007–2008 i 5 europeiska länder visade att, beroende på ursprungsland, mellan 73 % och 87 % av meningokock grupp B-isolaten hade en lämplig MATS-antigenprofil som kunde täckas in av vaccinet. Sammantaget visade sig 78 % (95 % konfidensgräns från 63–90 %) av de cirka 1 000 stammar som undersöktes vara potentiellt känsliga för vaccin-inducerade antikroppar.

## Klinisk effekt

Effekten av Bexsero har inte utvärderats genom kliniska prövningar. Vaccinets effekt har uppskattats genom att påvisa induktion av bakteriedödande antikroppssvar i serum för vart och ett av antigenerna i vaccinet (se avsnittet Immunogenicitet).

## Immunogenicitet

Det bakteriedödande antikroppssvaret i serum på vart och ett av vaccinantigenerna NadA, fHbp, NHBA och PorA P1.4 har utvärderats med en uppsättning bestående av fyra meningokock grupp B-referensstammar. Bakteriedödande antikroppar mot dessa stammar mättes med hjälp av en bakteriedödande analysmetod i serum där humant serum användes som komplementkälla (hSBA). Det finns inte data från alla vaccinationsscheman med användning av referensstammen för NHBA.

De flesta av de primära immunogenicitetsstudierna genomfördes i form av randomiserade, kontrollerade kliniska multicenterförsök. Immunogeniciteten utvärderades hos spädbarn, barn, ungdomar och vuxna.

## Immunogenicitet hos spädbarn och barn

I studier på spädbarn, fick deltagarna tre doser av Bexsero antingen vid 2, 4 och 6 eller 2, 3 och 4 månaders ålder samt en boosterdos under sitt andra levnadsår, så tidigt som vid 12 månaders ålder. Sera samlades in både före vaccinationen, en månad efter den tredje vaccinationen (se Tabell 2) samt en månad efter boostervaccinationen (se Tabell 3). I en förlängningsstudie utvärderades immunsvarets beständighet ett år efter booster dosen (se Tabell 3). Tidigare ovaccinerade barn fick också två doser under sitt andra levnadsår, och antikropsbeständigheten mättes ett år efter den andra dosen (se Tabell 4). Immunogeniciteten efter två doser har också dokumenterats i en annan studie på spädbarn vid 6 till 8 månaders ålder vid rekryteringen (se Tabell 4).

## Immunogenicitet hos spädbarn i åldrarna 2 till 6 månader

Immunogenicitetsresultaten en månad efter tre doser av Bexsero administrerat vid 2, 3, 4 och 2, 4, 6 månaders ålder sammanfattas i Tabell 2. Bakteriedödande antikroppssvar en månad efter den tredje vaccinationen mot referensstammar av meningokocker var hög mot antigenerna fHbp, NadA och PorA P1.4 vid båda Bexsero-vaccinationsschemana. Det bakteriedödande svaret mot NHBA-antigenen var också hög hos spädbarn som vaccinerats med 2, 4, 6 månadersschemat, men detta antigen föreföll mindre immunogent vid 2, 3, 4 månadersschemat. De kliniska konsekvenserna av minskad immunogenicitet för NHBA-antigenet med detta schema är inte kända.

**Tabell 2. Bakteriedödande antikroppssvar i serum vid 1 månad efter den tredje dosen av Bexsero som getts vid 2, 3, 4 eller 2, 4, 6 månaders ålder**

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

\* % seropositiva = den procentandel patienter som uppnådde en hSBA  $\geq$  1:5.

\*\* GMT = geometriskt genomsnittlig titer.

Data på beständighet av bakteriedödande antikroppar 8 månader efter Bexsero-vaccination vid 2, 3 och 4 månaders ålder samt 6 månader efter Bexsero-vaccination vid 2, 4 och 6 månaders ålder (före boosterstillfället) samt boosterdata efter en fjärde dos av Bexsero administrerad vid 12 månaders ålder sammanfattas i Tabell 3. Beständigheten på immunsvaret ett år efter booster dosen presenteras också i Tabell 3.

**Tabell 3. Bakteriedödande antikroppssvar i serum efter en boosterdos vid 12 månader efter en primär serie administrerad vid 2, 3 och 4 eller 2, 4 och 6 månaders ålder samt beständigheten på bakteriedödande antikroppar ett år efter boosterdos**

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

\* Tidpunkt före boosterdos representerar beständigheten av bakteriedödande antikroppar 8 månader efter Bexsero-vaccination vid 2, 3 och 4 månaders ålder samt 6 månader efter Bexsero-vaccination vid 2, 4 och 6 månaders ålder.

\*\* % seropositiva = den procentandel patienter som uppnådde en hSBA  $\geq$  1:5.

\*\*\* GMT = geometriskt genomsnittlig titer.

En minskning av antikroppstitrar mot antigenerna PorA P1.4 och fHbp (som nådde 9 % till 10 % respektive 12 % till 20 % hos försökspersonerna med en hSBA  $\geq$  1:5) har observerats i en ytterligare studie på 4-åriga barn som fick ett fullständigt schema med grunddos och boosterdos som spädbarn. I samma studie tydde svaret på en extrados på immunologiskt minne, då 81 % till 95 % av patienterna nådde en hSBA  $\geq$  1:5 mot antigenerna PorA P1.4 och 97 % till 100 % mot fHbp efter ytterligare vaccination. Den kliniska signifikansen av denna observation och behovet av ytterligare boosterdos för att upprätthålla den skyddande immuniteten på längre sikt har inte fastställts.

Immunogenicitet hos barn i åldrarna 6 till 11 månader, 12 till 23 månader samt 2 till 10 år

Immunogeniciteten efter två doser som administrerats med två månaders mellanrum till barn i åldrarna 6 till 26 månader har dokumenterats i tre studier vars resultat sammanfattas i Tabell 4. Mot vart och ett av antigenerna i vaccinet var seroresponsfrekvenserna och hSBA GMT höga och likvärdiga efter tvådosserien till spädbarn i åldrarna 6-8 månader samt barn i åldrarna 13-15 och 24-26 månader. Data på antikroppsbeständighet ett år efter de båda doserna vid 13 och 15 månaders ålder sammanfattas också i Tabell 4.

**Tabell 4. Bakteriedödande antikroppssvar i serum efter vaccination med Bexsero vid 6 och 8 månaders ålder, 13 och 15 månaders ålder eller 24 och 26 månaders ålder samt beständigheten på bakteriedödande antikroppar ett år efter de båda doserna vid 13 och 15 månaders ålder**

Antigen		Åldersintervall		
		6 till 11 månader	12 till 23 månader	2 till 10 år
		Vaccinationsålder		
		6, 8 månader	13, 15 månader	24, 26 månader
fHbp	<u>1 månad efter 2:a dosen</u> % seropositiva* (95 % KI) hSBA GMT** (95 % KI)	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 månader efter 2:a dosen</u> % seropositiva (95 % KI) hSBA GMT (95 % KI)	-	N=68 74 % (61-83) 14 (9,4-20)	-
NadA	<u>1 månad efter 2:a dosen</u> % seropositiva (95 % KI) hSBA GMT (95 % KI)	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 månader efter 2:a dosen</u> % seropositiva (95 % KI) hSBA GMT (95 % KI)	-	N=68 97 % (90-100) 70 (47-104)	-
PorA P1.4	<u>1 månad efter 2:a dosen</u> % seropositiva (95 % KI) hSBA GMT (95 % KI)	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 månader efter 2:a dosen</u> % seropositiva (95 % KI) hSBA GMT (95 % KI)	-	N=68 18 % (9-29) 1,65 (1,2-2,28)	-
NHBA	<u>1 månad efter 2:a dosen</u> % seropositiva (95 % KI) hSBA GMT (95 % KI)	-	N=46 63 % (48-77) 11 (7,07-16)	N=100 97 % (91-99) 38 (32-45)
	<u>12 månader efter 2:a dosen</u> % seropositiva (95 % KI) hSBA GMT (95 % KI)	-	N=65 38 % (27-51) 3,7 (2,15-6,35)	-

\* % seropositiva = den procentandel patienter som uppnådde en hSBA  $\geq$  1:4 (i åldersintervallet 6 till 11 månader) och hSBA  $\geq$  1:5 (i åldersintervallet 12 till 23 månader och 2 till 10 år).

\*\* GMT = geometriskt genomsnittlig titer.

I ytterligare en grupp av 67 barn som utvärderades efter vaccination med Bexsero vid 40 till 44 månaders ålder i två förlängningsstudier (N=36 respektive N=29-31) observerades en ökning av hSBA-titrar för de fyra referensantigenerna. Procentandelarna seropositiva försökspersoner var 100 % för fHbp och NadA; 94 % och 90 % för PorA P1.4; 89 % och 72 % för NHBA.

Immunogenicitet hos ungdomar (från 11 års ålder) och vuxna

Ungdomar fick två doser av Bexsero med ett, två eller sex månaders mellanrum mellan doserna. Dessa data sammanfattas i Tabell 5 och 6.

I studier på vuxna erhöles data efter två doser av Bexsero med en eller två månaders mellanrum mellan doserna (se Tabell 7).

Vaccinationsschemana med två doser som administrerades med ett mellanrum på en eller två månader visade liknande immunsvär hos både vuxna och ungdomar. Liknande svar observerades också för ungdomar som administrerades två doser av Bexsero med ett mellanrum på sex månader.

**Tabell 5. Bakteriedödande antikroppssvar i serum hos ungdomar en månad efter två doser av Bexsero som administrerats enligt två olika doseringsscheman och beständighet av bakteriedödande antikroppar 18 till 23 månader efter den andra dosen**

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

\* % seropositiva = den procentandel patienter som uppnådde en hSBA  $\geq$  1:4.

\*\* GMT = geometriskt genomsnittlig titer.

I studien på ungdomar stratifierades bakteriedödande svar efter två doser av Bexsero utifrån baseline-hSBA under 1:4 eller lika med eller större än 1:4. Seroresponsfrekvensen och procentandelen försökspersoner med en minst 4-faldig ökning av hSBA-titer från baseline till en månad efter den andra dosen av Bexsero sammanfattas i Tabell 6. Efter Bexsero-vaccinationen var en hög procentandel av patienterna seropositiva och uppnådde 4-faldiga ökningar av sina hSBA-titrar oberoende av status före vaccinationen.

**Tabell 6. Procentandel ungdomar med serorespons och minst en 4-faldig ökning av bakteriedödande titrar en månad efter två doser av Bexsero administrerat enligt olika två-dos-scheman – stratifierade efter titrar före vaccinationen**

Antigen			0, 1 månader	0, 2 månader	0, 6 månader
<b>fHbp</b>	% seropositiva* efter 2:a dosen (95 % KI)	titer före vaccination <1:4	N=369 100 % (98-100)	N=179 100 % (98-100)	N=55 100 % (94-100)
		titer före vaccination ≥1:4	N=269 100 % (99-100)	N=140 100 % (97-100)	N=31 100 % (89-100)
	% 4-faldig ökning efter 2:a dosen (95 % KI)	titer före vaccination <1:4	N=369 100 % (98-100)	N=179 100 % (98-100)	N=55 100 % (94-100)
		titer före vaccination ≥1:4	N=268 90 % (86-93)	N=140 86 % (80-92)	N=31 90 % (74-98)
<b>NadA</b>	% seropositiva efter 2:a dosen (95 % KI)	titer före vaccination <1:4	N=427 100 % (99-100)	N=211 99 % (97-100)	N=64 98 % (92-100)
		titer före vaccination ≥1:4	N=212 100 % (98-100)	N=109 100 % (97-100)	N=22 100 % (85-100)
	% 4-faldig ökning efter 2:a dosen (95 % KI)	titer före vaccination <1:4	N=426 99 % (98-100)	N=211 99 % (97-100)	N=64 98 % (92-100)
		titer före vaccination ≥1:4	N=212 96 % (93-98)	N=109 95 % (90-98)	N=22 95 % (77-100)
<b>PorA P1.4</b>	% seropositiva efter 2:a dosen (95 % KI)	titer före vaccination <1:4	N=427 100 % (98-100)	N=208 100 % (98-100)	N=64 100 % (94-100)
		titer före vaccination ≥1:4	N=212 100 % (98-100)	N=111 100 % (97-100)	N=22 100 % (85-100)
	% 4-faldig ökning efter 2:a dosen (95 % KI)	titer före vaccination <1:4	N=426 99 % (98-100)	N=208 100 % (98-100)	N=64 100 % (94-100)
		titer före vaccination ≥1:4	N=211 81 % (75-86)	N=111 77 % (68-84)	N=22 82 % (60-95)
<b>NHBA</b>	% seropositiva efter 2:a dosen (95 % KI)	titer före vaccination <1:4	N=2 100 % (16-100)	N=9 100% (66-100)	-
		titer före vaccination ≥1:4	N=44 100% (92-100)	N=37 100% (91-100)	-
	% 4-faldig ökning efter 2:a dosen (95 % KI)	titer före vaccination <1:4	N=2 100% (16-100)	N=9 89% (52-100)	-
		titer före vaccination ≥1:4	N=44 30% (17-45)	N=37 19% (8-35)	-

\* % seropositiva = den procentandel patienter som uppnådde en hSBA ≥ 1:4.

**Tabell 7. Bakteriedödande antikroppssvar i serum hos vuxna efter två doser av Bexsero administrerat enligt två olika tvådosscheman**

Antigen		0, 1 månader	0, 2 månader
fHbp	1 månad efter 2:a dosen	N=28	N=46
	% seropositiva* (95 % KI)	100 % (88-100)	100 % (92-100)
	hSBA GMT** (95% KI)	100 (75-133)	93 (71-121)
NadA	1 månad efter 2:a dosen	N=28	N=46
	% seropositiva* (95 % KI)	100 % (88-100)	100 % (92-100)
	hSBA GMT (95 % KI)	566 (338-948)	144 (108-193)
PorA P1.4	1 månad efter 2:a dosen	N=28	N=46
	% seropositiva* (95 % KI)	96 % (82-100)	91 % (79-98)
	hSBA GMT (95 % KI)	47 (30-75)	32 (21-48)

\* % seropositiva = den procentandel patienter som uppnådde en hSBA  $\geq$  1:4.

\*\* GMT = geometriskt genomsnittlig titer.

Bakteriedödande svar i serum mot NHBA-antigen har inte utvärderats.

### Immunogenicitet hos särskilda populationer

#### *Barn och ungdomar med komplementbrister, aspleni eller dysfunktion av mjälten*

I en klinisk fas III-studie fick barn och ungdomar i åldern 2 till och med 17 år med komplementbrister (40), med aspleni eller dysfunktion av mjälten (107) och åldersmatchade friska försökspersoner (85) två doser av Bexsero med två månaders mellanrum. 1 månad efter vaccinationsschemat med 2 doser var procentandelarna försökspersoner med hSBA  $\geq$ 1:5 hos individer med komplementbrister och aspleni eller dysfunktion av mjälten 87 % respektive 97 % för antigen fHbp, 95 % respektive 100 % för antigen NadA, 68 % respektive 86 % för antigen PorA P1.4, 73 % respektive 94 % för antigen NHBA, vilket indikerar ett immunsvaret hos dessa immunhämjade individer. Procentandelen friska försökspersoner med hSBA  $\geq$ 1:5 var 98 % för antigen fHbp, 99 % för antigen NadA, 83 % för antigen PorA P1.4 och 99 % för antigen NHBA.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Bexsero i en eller flera grupper av den pediatrika populationen vid förebyggande av meningokocksjukdom orsakad av *Neisseria meningitidis* grupp B (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ej relevant.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Pre-kliniska uppgifter indikerar inga särskilda risker för människor baserat på upprepad dostoxicitet samt studier av reproduktions- och utvecklingstoxicitet.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid  
Histidin  
Sukros  
Vatten för injektionsvätskor

För adsorbent, se avsnitt 2.

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).  
Får ej frysas.  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

0,5 ml suspension i en förfylld spruta (typ I, glas) med kolvpropp (brombutylgummi, typ I) och spetskydd (gummi, typ I eller typ II) med eller utan nålar.

Förpackningsstorlek 1 eller 10 sprutor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Efter förvaring kan en tunn vitaktig avlagring observeras i den förfyllda sprutan med suspensionen.

Före användning, ska den förfyllda sprutan skakas ordentligt för att få en homogen suspension.

Vaccinet ska inspekteras visuellt för partiklar och missfärgning före administrering. Om några främmande partiklar och/eller variation i det fysiska utseendet observeras ska vaccinet inte administreras. Om två nålar av olika längd medföljer förpackningen ska lämplig nål väljas för att säkerställa intramuskulär administrering.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 14 januari 2013

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN  
(SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE  
SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH  
ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR  
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH  
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiva substanser av biologiskt ursprung (NHBA, NadA, fHbp):

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Österrike

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung (OMV):

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

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts:

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

- **Officiellt frisläppande av tillverkningsatts**

Enligt artikel 114 i rådets direktiv 2001/83/EG, ska det officiella frisläppandet av tillverkningsatts föregås av en undersökning som görs av ett statligt laboratorium eller ett för ändamålet inrättat laboratorium.

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för när periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel ska lämnas in anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och med efterföljande uppdateringar publiceras på webbportalen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- På begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten.
- När riskhanteringsystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERKARTONG

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Bexsero injektionsvätska, suspension i förfylld spruta  
Meningokock grupp B-vaccin (rDNA, komponent, adsorberat)

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

0,5 ml dos innehåller:

Rekombinant <i>Neisseria meningitidis</i> grupp B NHBA/NadA/fHbp-proteiner	50/50/50 mikrogram
Yttre membranblåsor (outer membrane vesicles, OMV) från <i>Neisseria meningitidis</i> grupp B stam NZ98/254 uppmätt som mängden totalt protein innehållande PorA P1.4	25 mikrogram

Adsorberat på aluminiumhydroxid (0,5 mg Al<sup>3+</sup>).

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumklorid, histidin, sukros, vatten för injektionsvätskor.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, suspension (0,5 ml)

1 förfylld spruta innehållande 0,5 ml suspension med nålar

1 förfylld spruta innehållande 0,5 ml suspension utan nål

10 förfyllda sprutor, var och en innehållande 0,5 ml suspension med nålar

10 förfyllda sprutor, var och en innehållande 0,5 ml suspension utan nål

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för intramuskulär användning.

Skaka noga före användning.

Läs bipacksedeln före användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.  
Får ej frysas.  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**FÖRFYLLED SPRUTA**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Bexsero injektionsvätska, suspension  
Vaccin mot meningokock B  
Intramuskulär användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP:

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats:

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

1 dos (0,5 ml)

**6. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: information till användaren**

### **Bexsero injektionsvätska, suspension i förfylld spruta** Meningokock grupp B-vaccin (rDNA, komponent, adsorberat)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du eller ditt barn börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig eller ditt barn.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Detta vaccin har ordinerats enbart åt dig eller ditt barn.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Bexsero är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du eller ditt barn använder Bexsero
3. Hur du använder Bexsero
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Bexsero ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad BEXSERO är och vad det används för**

Bexsero är ett meningokock grupp B-vaccin.

Bexsero innehåller fyra olika rekombinanta proteiner och komponenter från ytan på bakterien *Neisseria meningitidis* grupp B.

Bexsero ges till personer från 2 månaders ålder och hjälper till att skydda mot sjukdomar orsakade av bakterien *Neisseria meningitidis* grupp B. Denna bakterie kan orsaka allvarliga och ibland livshotande infektioner som t.ex. meningit (inflammation i hjärnans och ryggmärgens hinnor) och sepsis (blodförgiftning).

Vaccinet fungerar genom att stimulera kroppens naturliga försvarssystem på ett specifikt sätt hos den vaccinerade personen. Detta leder till skydd mot sjukdomen.

#### **2. Vad du behöver veta innan du eller ditt barn använder BEXSERO**

**Använd INTE Bexsero:**

- Om du eller ditt barn är allergisk(t) mot aktiva substanser eller något annat innehållsämne i detta vaccin (anges i avsnitt 6).

**Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du eller ditt barn använder Bexsero om du eller ditt barn har

- en kraftig infektion med hög feber. I så fall kommer vaccinationen att skjutas upp. Förekomsten av en smärre infektion, t.ex. förkylning, bör inte leda till att vaccinationen skjuts upp, men tala med läkare eller sjuksköterska först.

- blödarsjuka eller något annat problem som kan förhindra att blodet koagulerar ordentligt, t.ex. behandling med blodförtunnande medel (antikoagulantia). Tala med läkare eller sjuksköterska först.
- om ditt barn föddes för tidigt (före eller under graviditetsvecka 28) ska du tala om det för läkaren, i synnerhet om det hade andningssvårigheter. Andningsstillestånd eller oregelbunden andning under en kort tid kan vara vanligare hos dessa barn under de första tre dagarna efter vaccination och de kan behöva särskild övervakning.
- allergi mot kanamycin (antibiotika). Om det förekommer, är nivån av kanamycin i vaccinet låg. Om du eller ditt barn är allergiska mot kanamycin, tala med läkare eller sjuksköterska först.

Svimning, svimningskänsla eller andra stressrelaterade reaktioner kan inträffa som en reaktion på nålstick. Tala om för läkaren eller sjuksköterskan om du tidigare har upplevt den här typen av reaktion.

Tala om för läkaren eller sjuksköterskan om du vet att du eller ditt barn är allergiska mot latex. Spetskyddet på sprutan kan innehålla naturligt gummilax. Risken för att utveckla en allergisk reaktion är mycket liten, men läkaren eller sjuksköterskan behöver känna till allergin för att fatta beslut om du eller ditt barn bör vaccineras med Bexsero.

Det finns inga data på användningen av Bexsero på personer över 50 år. Det finns begränsade data på användningen av Bexsero hos patienter med kroniska medicinska tillstånd eller med nedsatt immunförsvar. Om du eller ditt barn har nedsatt immunförsvar (till exempel på grund av användning av immundämpande medicinering eller HIV-infektion eller ärftliga defekter i kroppens naturliga försvarssystem) är det möjligt att effekten av Bexsero är reducerad.

Som för alla vacciner är det inte säkert att Bexsero ger fullständigt skydd hos alla som blir vaccinerade.

### **Andra läkemedel och Bexsero**

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du eller ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, eller nyligen har fått något annat vaccin.

Bexsero kan ges samtidigt med andra vacciner såsom vaccin mot: difteri, stelkramp, kikhosta, *Haemophilus influenzae* typ b, polio, hepatit B, pneumokocker, mässling, påssjuka, röda hund, vattkoppor och meningokockinfektion serogrupp C. Tala med läkare eller sjuksköterska för mer information.

När det ges samtidigt som andra vacciner måste Bexsero ges på ett separat injektionsställe.

Läkaren eller sjuksköterskan kan be dig att ge ditt barn mediciner som sänker feber när Bexsero har getts. Detta hjälper till att minska vissa av biverkningarna av Bexsero.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan Bexsero ges. Läkaren kan ändå rekommendera att du ska få Bexsero om du löper risk att exponeras för meningokockinfektion.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Bexsero har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vissa av de effekter som nämns i avsnitt 4 "Eventuella biverkningar" kan emellertid tillfälligt påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

### **Bexsero innehåller natriumklorid**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. är i stort sett "natriumfritt".

### **3. Hur du använder BEXSERO**

Bexsero (0,5 ml) ges till dig eller ditt barn av läkare eller sjuksköterska. Det injiceras i en muskel, oftast i låret på spädbarn eller i överarmen på barn, ungdomar och vuxna.

Det är viktigt att följa läkarens eller sjuksköterskans anvisningar så att du eller ditt barn genomför hela injektionsserien.

#### **Spädbarn i åldrarna 2 till 5 månader**

Ditt barn ska få en första omgång bestående av tre injektioner av vaccinet, följt av en fjärde injektion (boosterdos).

- Den första injektionen ska ges vid 2 månaders ålder.
- Intervallet mellan varje injektion ska vara minst 1 månad.
- En fjärde injektion (boosterdos) ges mellan 12 och 15 månaders ålder. Vid försening bör booster dosen inte ges senare än vid 24 månaders ålder.

#### **Spädbarn i åldrarna 6 till 11 månader**

Ovaccinerade spädbarn i åldrarna 6 till 11 månader ska få två injektioner, följt av en tredje injektion (boosterdos).

- Intervallet mellan injektionerna ska vara minst 2 månader.
- En tredje injektion (boosterdos) ges under det andra levnadsåret efter ett intervall på minst 2 månader efter den andra injektionen.

#### **Barn i åldrarna 12 till 23 månader**

Barn i åldrarna 12 till 23 månader ska få två injektioner, följt av en tredje injektion (boosterdos).

- Intervallet mellan injektionerna ska vara minst 2 månader.
- En tredje injektion (boosterdos) ges efter ett intervall på 12 till 23 månader efter den andra injektionen.

#### **Barn 2 till 10 år**

Barn i åldrarna 2 till 10 år ska få två injektioner.

- Intervallet mellan varje injektion ska vara minst 2 månader.

#### **Ungdomar (från 11 års ålder) och vuxna**

Ungdomar (från 11 års ålder) och vuxna ska få två injektioner.

- Intervallet mellan varje injektion ska vara minst 1 månad.

#### **Personer över 50 år**

Det finns inga data för personer över 50 år. Rådgör med läkare om det kan vara till nytta för dig att få Bexsero.

Om du har ytterligare frågor om Bexsero, kontakta läkare eller sjuksköterska.

### **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla vacciner kan detta vaccin orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

När Bexsero ges till dig eller ditt barn är de mycket vanliga biverkningarna (kan drabba fler än 1 av 10 personer) som du eller ditt barn kan få (rapporteras i samtliga åldersgrupper):

- smärta/ömhets på injektionsstället, hudrodnad på injektionsstället, svullnad i huden vid injektionsstället, förhårdnad i huden vid injektionsstället.

Följande biverkningar kan också förekomma efter att du eller barnet fått vaccinet.

### **Spädbarn och barn (upp till 10 år)**

**Mycket vanliga** (kan drabba fler än 1 av 10 personer)

- feber ( $\geq 38$  °C)
- minskad aptit
- ömhet eller obehag på injektionsstället (inklusive kraftig ömhet på injektionsstället som leder till att barnet skriker när man rör på den injicerade kroppsdel)
- smärta i lederna
- hudutslag (barn, 12 till 23 månaders ålder) (sällsynt efter booster-dosen)
- sömnhets
- känsla av irritation
- ovanligt skrikande
- kräkningar
- diarré
- huvudvärk.

**Vanliga** (kan drabba upp till 1 av 10 personer)

- hudutslag (spädbarn och barn, 2 till 10 års ålder).

**Mindre vanliga** (kan drabba upp till 1 av 100 personer)

- hög feber ( $\geq 40$  °C)
- krampanfall (inklusive feberkramper)
- kräkningar (booster-dos)
- torr hud
- blekhet (sällsynt efter booster-dos).

**Sällsynta** (kan drabba upp till 1 av 1 000 personer)

- Kawasaki sjukdom som kan omfatta symptom som feber som varar mer än fem dagar förknippat med hudutslag på bålen, vilket ibland följs av att huden på händer och fingrar flagar, svullna körtlar på halsen, röda ögon, läppar, hals och tunga
- kliande utslag, hudutslag.

### **Ungdomar (från 11 år) och vuxna**

**Mycket vanliga** (kan drabba fler än 1 av 10 personer)

- smärta på injektionsstället som leder till oförmåga att utföra normala dagliga aktiviteter
- smärta i muskler och leder
- illamående
- allmän sjukdomskänsla
- huvudvärk.

Följande biverkningar har rapporterats under användning efter marknadsintroduktion:

Allergiska reaktioner som kan omfatta kraftigt svullna läppar, mun, hals (som kan göra det svårt att svälja), andningssvårigheter med väsningar eller hosta, utslag, medvetlöshet och mycket lågt blodtryck.

Kollaps (plötsligt uppkommande muskelslapphet), mindre mottaglig än normalt eller nedsatt medvetande och blekhet eller blåaktig missfärgning av huden hos små barn.

Svimmingskänsla eller svimning.

Feber (ungdomar från 11 år och vuxna).

Blåsor på eller runt injektionsstället.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur BEXSERO ska förvaras

Förvara detta vaccin utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får ej frysas.  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga läkare eller sjuksköterska hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

En dos (0,5 ml) innehåller:

Aktiva substanser:

Rekombinant <i>Neisseria meningitidis</i> grupp B NHBA-fusionsprotein <sup>1, 2, 3</sup>	50 mikrogram
Rekombinant <i>Neisseria meningitidis</i> grupp B NadA-protein <sup>1, 2, 3</sup>	50 mikrogram
Rekombinant <i>Neisseria meningitidis</i> grupp B fHbp-fusionsprotein <sup>1, 2, 3</sup>	50 mikrogram
Yttre membranblåsor (outer membrane vesicles, OMV) från <i>Neisseria meningitidis</i> grupp B stam NZ98/254 uppmätt i form av mängden totalt protein innehållande PorA P1.4 <sup>2</sup>	25 mikrogram

<sup>1</sup> producerat i *E. coli* med rekombinant DNA-teknologi

<sup>2</sup> adsorberat på aluminium hydroxid (0,5 mg Al<sup>3+</sup>)

<sup>3</sup> NHBA (heparinbindande *Neisseria*antigen), NadA (*Neisseria* adhesin A), fHbp (faktor H-bindande protein)

Övriga innehållsämnen:

Natriumklorid, histidin, sukros och vatten för injektionsvätskor (se avsnitt 2 för mer information om natrium och latex).

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Bexsero är en injektionsvätska, suspension, i en förfylld spruta (glas, typ I) med kolvpropp (brombutylgummi, typ I) med ett spetskydd (gummi, typ I eller typ II) med eller utan nålar.

Förpackningsstorlek 1 eller 10 sprutor.

Suspensionen är en vit opalskimrande vätska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning:

GSK Vaccines S.r.l.  
Via Fiorentina 1

53100 Siena  
Italien

**Tillverkare:**

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**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  
estonia@gsk.com

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00  
firmapost@gsk.no

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.  
Tel: + 43 1 970 75-0  
at.info@gsk.com

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**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  
recepacia.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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:  
<http://www.ema.europa.eu>.

**Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:**

Efter förvaring kan en tunn vitaktig avlagring observeras i den förfyllda sprutan med suspensionen.

Skaka vaccinet noga före användning för att få en homogen suspension.

Vaccinet ska inspekteras visuellt för partiklar och missfärgning före administrering. Om några främmande partiklar och/eller variation i det fysiska utseendet observeras ska vaccinet inte administreras. Om två nålar av olika längd medföljer förpackningen ska lämplig nål väljas för att säkerställa intramuskulär administrering.

Får ej frysas.

Bexsero får inte blandas med andra vacciner i samma spruta.

Om samtidig administrering med andra vacciner skulle bli nödvändigt ska vaccinerna administreras på separata injektionsställen.

Var noga med att endast injicera detta vaccin intramuskulärt. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.