

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bexsero injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte
Meningokokk gruppe B-vaksine (rDNA, komponent, adsorbent)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En dose (0,5 ml) inneholder:

Rekombinant <i>Neisseria meningitidis</i> gruppe B NHBA-fusjonsprotein ^{1, 2, 3}	50 mikrogram
Rekombinant <i>Neisseria meningitidis</i> gruppe B NadA-protein ^{1, 2, 3}	50 mikrogram
Rekombinant <i>Neisseria meningitidis</i> gruppe B fHbp-fusjonsprotein ^{1, 2, 3}	50 mikrogram
Yttermembranvesikler (OMV) fra <i>Neisseria meningitidis</i> gruppe B stamme NZ98/254 målt som mengde av totalprotein som inneholder PorA P1.4 ²	25 mikrogram

¹ produsert i *E. coli*-celler med rekombinant DNA-teknologi

² adsorbent på aluminiumhydroksid (0,5 mg Al³⁺)

³ NHBA (neisseria heparinbindende antigen), NadA (neisseria adhesin A), fHbp (faktor H-bindende protein)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, suspensjon.
Hvit opaliserende væskesuspensjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Bexsero er indisert til aktiv immunisering av personer som er 2 måneder og eldre mot invasiv meningokokksykdom forårsaket av *Neisseria meningitidis* gruppe B.
Følgene av invasiv sykdom i forskjellige aldersgrupper samt variasjonen i antigenepidemiologi for gruppe B-stammer i forskjellige geografiske områder bør overveies ved vaksinerings. Se pkt. 5.1 for informasjon om beskyttelse mot bestemte gruppe B-stammer.
Bruken av denne vaksinen skal være i samsvar med offisielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Tabell 1. Doseringssammendrag

Alder ved første dose	Primær immunisering	Intervaller mellom primærdoser	Påfyllingsdose
Spedbarn, 2 måneder til 5 måneder^a	Tre doser på 0,5 ml hver	Ikke mindre enn 1 måned	Ja, én dose mellom 12 og 15 måneders alder med et intervall på minst 6 måneder mellom primærserien og påfyllingsdosen ^{b, c}
Spedbarn, 3 måneder til 5 måneder	To doser på 0,5 ml hver	Ikke mindre enn 2 måneder	
Spedbarn, 6 måneder til 11 måneder	To doser på 0,5 ml hver	Ikke mindre enn 2 måneder	Ja, én dose i det andre leveåret med et intervall på minst 2 måneder mellom primærserien og påfyllingsdosen ^c
Barn, 12 måneder til 23 måneder	To doser på 0,5 ml hver	Ikke mindre enn 2 måneder	Ja, én dose med et intervall på 12 måneder til 23 måneder mellom primærserien og påfyllingsdosen ^c
Barn, 2 år til 10 år	To doser på 0,5 ml hver	Ikke mindre enn 1 måned	Behovet er ikke fastslått ^d
Ungdom (11 år og eldre) og voksne*	To doser på 0,5 ml hver	Ikke mindre enn 1 måned	Behovet er ikke fastslått ^d

^a Den første dosen skal ikke gis tidligere enn ved 2 måneders alder. Sikkerhet og effekt av Bexsero hos spedbarn som er yngre enn 8 uker har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

^b Ved forsinkelse skal påfyllingsdosen gis senest etter 24 måneders alder.

^c Se pkt. 5.1. Behov og tidspunkt for påfyllingsdoser har ennå enda ikke blitt fastslått.

^d Se pkt. 5.1.

* Det finnes ingen data for voksne over 50 år.

Administrasjonsmåte

Vaksinen gis ved dyp intramuskulær injeksjon, fortrinnsvis i den anterolaterale delen av låret hos spedbarn eller i deltamuskelområdet av overarmen hos eldre personer.

Separate injeksjonssteder må brukes hvis det administreres flere vaksiner samtidig.

Vaksinen må ikke injiseres intravenøst, subkuttant eller intradermalt og må ikke blandes med andre vaksiner i samme sprøyte.

For instruksjoner vedrørende håndtering av vaksinen før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Som med andre vaksiner skal administrering av Bexsero utsettes hos personer som lider av en alvorlig, akutt febersykdom. Imidlertid skal en mindre infeksjon, f.eks. en forkjølelse, ikke utsette vaksineringen.

Skal ikke injiseres intravaskulært.

Som med alle injeksjonsvaksiner skal egnet medisinsk behandling og tilsyn alltid være lett tilgjengelig i tilfelle en anafylaktisk reaksjon oppstår etter administrering av vaksinen.

Nervøse reaksjoner, inkludert besvimelse (synkope), hyperventilering eller stressrelaterte reaksjoner kan forekomme i forbindelse med vaksiner som psykogen respons på injeksjonen (se pkt. 4.8). Det er viktig å ha prosedyrer for å unngå skade som følge av besvimelse. Vaksinen skal ikke gis til personer med trombocytopeni eller annen koagulasjonsforstyrrelse som kontraindiserer intramuskulær injeksjon, med mindre den potensielle fordelene uten tvil overgår risikoen ved administrasjon.

Som med alle vaksiner vil ikke vaksiner med Bexsero nødvendigvis beskytte alle som får den. Bexsero forventes ikke å gi beskyttelse mot alle sirkulerende meningokokkgruppe B-stammer (se pkt. 5.1).

Som med mange vaksiner skal helsepersonell være klar over at det kan forekomme en temperaturøkning etter vaksiner av spedbarn og barn (yngre enn 2 år). Profylaktisk administrasjon av antipyretika samtidig med og rett etter vaksiner kan redusere insidensen og intensiteten av febrile reaksjoner etter vaksiner. Antipyretisk medisinering skal igangsettes i tråd med lokale retningslinjer hos spedbarn og barn (yngre enn 2 år).

Individer med svekket immunrespons, som enten skyldes immunsuppressiv behandling, en genetisk sykdom eller andre årsaker, kan ha redusert antistoffrespons ved aktiv immunisering. Immunogenisitsdata er tilgjengelig hos individer med komplementdefekter, aspleni eller manglende miltfunksjon (se pkt 5.1).

Det finnes ingen data på bruk av Bexsero hos personer over 50 år og begrenset med data hos pasienter med kroniske medisinske tilstander.

Den potensielle risikoen for apné og behovet for respiratorisk overvåkning i 48–72 timer må vurderes når den primære immuniseringsserien administreres til svært premature spedbarn (født i ≤ 28 . svangerskapsuke), og spesielt for personer med tidligere respiratorisk umodenhet. Ettersom fordelene med vaksiner er høy for denne spedbarnsgruppen, skal vaksiner ikke tilbakeholdes eller utsettes.

Hetten på tuppen av sprøyten kan inneholde naturgummilateks. Selv om risikoen for å utvikle allergiske reaksjoner er svært liten, skal helsepersonell vurdere nytte/risikoforholdet før vaksinen administreres hos personer med tidligere kjent overfølsomhet overfor lateks.

Kanamycin brukes tidlig i produksjonsprosessen og fjernes under senere trinn av produksjonen. Hvis det finnes, er kanamycinnivået i den ferdige vaksinen mindre enn 0,01 mikrogram per dose. Sikkerheten ved bruk av Bexsero hos kanamycinsensitive personer er ikke fastslått.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Bruk sammen med andre vaksiner

Bexsero kan gis samtidig med følgende vaksineantigener, enten som monovalente eller kombinerte vaksiner: difteri, stivkrampe, acellulær kikhoste, *Haemophilus influenzae* type B, inaktivert poliomyelitt, hepatitt B, heptavalent pneumokokk-konjugat, meslinger, kusma, røde hunder, vannkopper og meningokokk gruppe C-CRM konjugat.

Kliniske studier har vist at immunresponsene på koadministrerte rutinevaksiner ikke påvirkes av samtidig administrasjon av Bexsero, basert på minst like gode antistoffresponstrater i forhold til rutinevaksinene gitt alene. Det ble observert motstridende resultater mellom studier når det gjaldt respons på inaktivert poliovirus type 2 og pneumokokk-konjugat serotype 6B, og lavere antistofftiter mot kikhosteantigenet pertaktin ble også registrert, men disse dataene tyder ikke på klinisk signifikant interferens.

På grunn av økt risiko for feber, ømhet på injeksjonsstedet, endring i spisevaner og irritabilitet når Bexsero ble koadministrert med de ovennevnte vaksiner, kan separate vaksinasjoner vurderes hvis mulig. Profylaktisk bruk av paracetamol reduserer insidensen og alvorlighetsgraden av feber uten å påvirke immunogenisiteten for verken Bexsero eller rutinemessige vaksiner. Virkningen av andre antipyretika enn paracetamol på immunresponsen har ikke blitt studert.

Samtidig administrasjon av Bexsero og andre vaksiner enn de som er nevnt ovenfor, har ikke blitt studert.

Når Bexsero gis samtidig med andre vaksiner, må det administreres på separate injeksjonssteder (se pkt. 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige kliniske data på bruk under graviditet.

Mulig risiko for gravide kvinner er ukjent. Vaksinerings skal uansett ikke tilbakeholdes når det foreligger klar risiko for eksponering for meningokokkinfeksjon.

Det ble ikke funnet holdepunkter for toksisitet hos mor eller foster og ingen virkninger på graviditet, morsatferd, fertilitet hos hunner eller postnatal utvikling i en studie hvor hunnkaniner fikk Bexsero med ca. 10 ganger det som tilsvarer dosen for mennesker basert på kroppsvekt.

Amming

Det finnes ingen tilgjengelig informasjon om vaksinens sikkerhet hos kvinner og deres barn under amming. Nytte/risikoforholdet må undersøkes før man beslutter å vaksinere under amming.

Det ble ikke observert skadelige effekter hos vaksinerte morkaniner eller hos deres avkom til og med dag 29 med diegiving. Bexsero var immunogent hos mordyr vaksinert før diegiving, og antistoffer ble funnet hos avkommet, men antistoffnivåer i melk ble ikke fastslått.

Fertilitet

Det finnes ingen data på fertilitet hos mennesker.

Det ble ikke oppdaget virkninger på fertilitet hos hunner i dyrestudier.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bexsero har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Imidlertid kan noen av virkningene angitt under pkt. 4.8, "Bivirkninger", midlertidig påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til Bexsero ble evaluert i 17 studier, inkludert 10 randomiserte, kontrollerte kliniske utprøvinger med 10565 forsøkspersoner (2 måneder og eldre) som fikk minst én dose Bexsero. Blant de som fikk Bexsero var 6837 spedbarn og barn (yngre enn 2 år), 1051 var barn (2 til 10 år) og 2677 var ungdom og voksne. Hos personene i spedbarnsgruppen som fikk primærserien av Bexsero, fikk 3285 en påfyllingsdose i andre leveår.

Hos spedbarn og barn (yngre enn 2 år) var ømhet og erytem på injeksjonsstedet, feber og irritabilitet de vanligste lokale og systemiske bivirkningene som ble observert i kliniske utprøvinger.

I kliniske studier av spedbarn som ble vaksinert når de var 2, 4 og 6 måneder gamle, ble det rapportert om feber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) hos 69 % til 79 % av forsøkspersonene når Bexsero ble koadministrert med rutinemessige vaksiner (som inneholdt følgende antigener: pneumokokk-7-valent konjugat, difteri, stivkrampe, acellulær kikhoste, hepatitt B, inaktivert poliomyelitt og *Haemophilus influenzae* type B) sammenlignet med 44 % til 59 % av forsøkspersonene som bare fikk rutinemessige vaksiner. Høyere

frekvens av antipyretikabruk ble også rapportert hos spedbarn vaksinert med Bexsero og rutinemessige vaksiner. Når Bexsero ble gitt alene, var feberfrekvensen som for rutinemessige spedbarnsvaksiner administrert i klinisk utprøvinger. Når det oppstod feber, fulgte den som regel et forutsigbart mønster, og i de fleste tilfeller var den borte innen dagen etter vaksineringsdosen.

Hos ungdom og voksne var smerte på injeksjonsstedet, sykdomsfølelse og hodepine de vanligste lokale og systemiske bivirkningene som ble observert.

Det ble ikke observert økt insidens eller alvorlighetsgrad av bivirkningene ved påfølgende doser i vaksinasjonsserien.

Bivirkningstabell

Bivirkninger (etter primær immuniseringsdose eller påfyllingsdose) som antas å være i det minste potensielt forbundet med vaksineringsdosen, er gruppert etter frekvens.

Frekvensene er definert som følger:

Svært vanlige:	($\geq 1/10$)
Vanlige:	($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
Mindre vanlige:	($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)
Sjeldne:	($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)
Svært sjeldne:	($< 1/10\ 000$)
Ikke kjent:	(kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

I tillegg til rapporter fra kliniske studier er globale frivillige rapporter om bivirkninger av Bexsero etter markedsføring oppført nedenfor. Da disse reaksjonene er rapportert frivillig fra en populasjon av ukjent størrelse, er det ikke alltid mulig å gi pålitelige anslag av frekvensen, og de er derfor presentert med frekvensen ikke kjent.

Spedbarn og barn (opp til 10 års alder)

Forstyrrelser i immunsystemet

Ikke kjent: allergiske reaksjoner (inkludert anafylaktiske reaksjoner)

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Svært vanlige: spiseforstyrrelser

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige: søvnighet, uvanlig gråt, hodepine

Mindre vanlige: krampeanfallet (inkludert feberkramper)

Ikke kjent: hypoton-hyporesponsiv episode

Karsykdommer

Mindre vanlige: blekhet (sjelden etter påfyllingsdose)

Sjeldne: Kawasakisyndrom

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige: diaré, oppkast (mindre vanlig etter påfyllingsdose)

Hud- og underhudssykdommer

Svært vanlige: utslett (barn i alderen 12 til 23 måneder) (mindre vanlig etter påfyllingsdose)

Vanlige: utslett (spedbarn og barn i alderen 2 til 10 år)

Mindre vanlige: eksem

Sjeldne: elveblest

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Svært vanlige: artralgi

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige: feber (≥ 38 °C), ømhet på injeksjonsstedet (inkludert alvorlige tilfeller definert ved gråt når injisert lem beveges), erytem på injeksjonsstedet, hevelse på injeksjonsstedet, indurasjon på injeksjonsstedet, irritabilitet

Mindre vanlige: feber (≥ 40 °C)

Ikke kjent: reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert omfattende hevelse av vaksinert lår eller overarm, blemmer på eller rundt injeksjonsstedet og nodul på injeksjonsstedet som kan vare i mer enn en måned).

Ungdom (fra 11 års alder) og voksne

Forstyrrelser i immunsystemet

Ikke kjent: allergiske reaksjoner (inkludert anafylaktiske reaksjoner)

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige: hodepine

Ikke kjent: synkope eller vasovagal respons på injeksjon

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige: kvalme

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Svært vanlige: myalgi, artralgi

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige: smerte på injeksjonsstedet (inkludert alvorlige tilfeller definert ved manglende evne til å utføre normal daglig aktivitet), hevelse på injeksjonsstedet, indurasjon på injeksjonsstedet, erytem på injeksjonsstedet, sykdomsfølelse

Ikke kjent: feber, reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert omfattende hevelse av vaksinert lår eller overarm, blemmer på eller rundt injeksjonsstedet og nodul på injeksjonsstedet som kan vare i mer enn en måned).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Erfaringer med overdosering er begrenset. Ved overdosering anbefales overvåking av vitale funksjoner og eventuelt symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: meningokokkvaksiner, ATC-kode: J07AH09

Virkningsmekanisme

Immunisering med Bexsero har til formål å stimulere produksjonen av bakteriedrepende antistoffer som gjenkjenner vaksinens antigener NHBA, NadA, fHbp og PorA P1.4 (det immundominante

antigenet som finnes i OMV-komponenten) og forventes å beskytte mot invasiv meningokokksykdom (IMD). Da disse antigenene uttrykkes i ulik grad av forskjellige stammer, kan meningokokker som uttrykker dem i tilstrekkelige nivåer drepes av vaksinefremkalte antistoffer. MATS (Meningococcal Antigen Typing System) er utviklet for å relatere antigenprofilene til forskjellige stammer av meningokokkgruppe B-bakterier til drap av stammene i en baktericidanalyse med humant komplement (hSBA). En undersøkelse av rundt 1000 forskjellige invasive meningokokkgruppe B-kulturer innsamlet i 2007–2008 i 5 europeiske land viste at, avhengig av opphavsland, hadde mellom 73 % og 87 % av meningokokkgruppe B-kulturene en egnet MATS-antigenprofil som kunne dekkes av vaksinen. Samlet var 78 % (95 % konfidensgrenser 63–90 %) av de rundt 1000 stammene potensielt følsomme for vaksinefremkalte antistoffer.

Klinisk effekt

Effekten til Bexsero har ikke blitt evaluert i kliniske utprøvinger. Vaksinens effekt er utledet gjennom påvisning av fremkalte bakteriedrepende serumantistoffresponser på vaksinens antigener (se pkt. Immunogenitet).

Immunogenitet

Bakteriedrepende serum-antistoffresponser på hver av vaksinens antigener NadA, fHbp, NHBA og PorA P1.4, ble evaluert med et sett på fire meningokokkgruppe B-referansestammer. Bakteriedrepende antistoffer mot disse stammene ble målt ved en baktericidanalyse med humant serum som komplementkilde (hSBA). Data er ikke tilgjengelige fra alle vaksinasjonsskjema med referansestammen for NHBA.

De fleste studier av primær immunogenitet ble utført som randomiserte, kontrollerte kliniske multisenterstudier. Immunogenitet ble evaluert hos spedbarn, barn, ungdom og voksne.

Immunogenitet hos spedbarn og barn

I studier av spedbarn ble det gitt tre doser med Bexsero ved 2, 4 og 6 eller 2, 3 og 4 måneders alder samt en påfyllingsdose i andre leveår så tidlig som ved 12 måneders alder. Sera ble samlet inn før vaksinerings, én måned etter tredje vaksinerings (se tabell 2) og én måned etter påfyllingsvaksinerings (se tabell 3). I en forlengelsesstudie ble varigheten til immunresponsen vurdert ett år etter påfyllingsdosen (se tabell 3). Tidligere uvaksinerte barn fikk også to doser i andre leveår, og varigheten av antistoff ble målt ett år etter andre dose (se tabell 4). Immunogeniteten etter to doser er også dokumentert i en annen studie hos spedbarn som var i alderen 6 måneder til 8 måneder ved inklusjon (se tabell 4). I en klinisk studie hos spedbarn 3-5 måneder gamle er et to-dose skjema etterfulgt av en påfyllingsdose evaluert.

Immunogenitet hos spedbarn i alderen 2 måneder til 5 måneder

Tre-dose primærserie etterfulgt av en påfyllingsdose

Immunogenitetsresultater én måned etter tre doser Bexsero administrert ved 2, 3 og 4 samt 2, 4 og 6 måneders alder står oppført i tabell 2. Bakteriedrepende antistoffresponser én måned etter tredje vaksinerings mot meningokokkreferansestammer var høye mot antigenene fHbp, NadA og PorA P1.4 for begge vaksinasjonsskjema med Bexsero. De bakteriedrepende responsene mot NHBA-antigenet var også høye hos spedbarn vaksinert med 2, 4, 6-månedspanen, men dette antigenet virket å være mindre immunogent med 2, 3, 4-månedspanen. De kliniske konsekvensene av den reduserte immunogeniteten til NHBA-antigenet med denne planen er ikke kjent.

Tabell 2. Bakteriedrepende serumantistoffresponser 1 måned etter tredje dose av Bexsero gitt ved 2, 3, 4 måneders eller 2, 4, 6 måneders alder

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

* % seropositive = prosentandelen forsøkspersoner som hadde hSBA \geq 1:5.

** GMT = geometrisk gjennomsnittstiter.

Data om varigheten av bakteriedrepende antistoff 8 måneder etter Bexserovaksinerings ved 2, 3 og 4 måneders alder og 6 måneder etter Bexserovaksinerings ved 2, 4 og 6 måneders alder (tidspunkt før påfylling) samt data etter fjerde dose Bexsero (påfyllingsdose) administrert ved 12 måneders alder står oppført i tabell 3. Varigheten til immunresponsen ett år etter påfyllingsdosen står også oppført i tabell 3.

Tabell 3. Bakteriedrepende serumantistoffresponser etter en påfyllingsdose 12 måneder etter en primærserie administrert ved 2, 3 og 4 måneders eller 2, 4 og 6 måneders alder, og varigheten av bakteriedrepende antistoff ett år etter påfyllingsdosen

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

* tidspunktet før påfylling representerer varigheten for bakteriedrepende antistoff 8 måneder etter Bexserovaksinerings ved 2, 3 og 4 måneders alder samt 6 måneder etter Bexserovaksinerings ved 2, 4 og 6 måneders alder.

** % seropositive = prosentandelen forsøkspersoner som hadde hSBA \geq 1:5.

*** GMT = geometrisk gjennomsnittstiter.

I en ytterligere studie hos 4 år gamle barn som fulgte skjemaet for full primærvaksinerings og påfylling som spedbarn, ble det observert en nedgang i antistofftiter mot PorA P1.4- og fHbp-antigener (henholdsvis 9-10 % og 12-20 % av forsøkspersonene med hSBA \geq 1:5). I den samme studien indikerte responsen på en ytterligere dose immunologisk hukommelse, ettersom 81-95 % av forsøkspersonene hadde hSBA \geq 1:5 mot PorA P1.4- og 97-100 % mot fHbp-antigener etter den ekstra dosen. Den kliniske signifikansen av dette funnet og behovet for ekstra påfyllingsdoser for å opprettholde beskyttende immunitet i lengre tid er ikke fastslått.

To-dose primærserie etterfulgt av en påfyllingsdose

I en ekstra fase 3 klinisk studie hos spedbarn som starter vaksinerings mellom 2 og 5 måneders alder har immunogenisiteten etter to primærdoser (ved 3 og en halv og 5 måneders alder) eller tre primærdoser (ved 2 og en halv, 3 og en halv og 5 måneders alder) av Bexsero etterfulgt av en påfyllingsdose blitt evaluert. Prosentandelen av seropositive forsøkspersoner (dvs. oppnådd en hSBA på minst 1:4) varierte fra 44% til 100% en måned etter den andre dosen og fra 55% til 100% en måned etter den tredje dosen. En måned etter en påfyllingsdose administrert 6 måneder etter den siste dosen, varierte prosentandelen av seropositive personer fra 87% til 100% for to-dose skjemaet, og fra 83% til 100% for tre-dose skjemaet.

Varigheten av antistoff ble evaluert i en utvidet studie hos barn 3 til 4 år gamle. Sammenlignbare prosentandeler av forsøkspersoner var seropositive 2 til 3 år etter tidligere vaksinasjon med enten to doser etterfulgt av en påfyllingsdose av Bexsero (varierte fra 35% til 91%) eller tre doser etterfulgt av en påfyllingsdose (varierte fra 36% to 84%). I den samme studien så indikerte responsen av en ekstra dose administrert 2 til 3 år etter påfyllingsdosen immunologisk minne som vist av en robust antistoffrespons mot alle Bexsero antigener, som gikk henholdsvis fra 81% til 100% og fra 70% til 99%. Disse observasjonene er i overensstemmelse med adekvat priming hos spedbarn med både en to-dose og en tre-dose primærserie etterfulgt av en påfyllingsdose av Bexsero.

Immunogenitet hos spedbarn i alderen 6 til 11 måneder og hos barn i alderen 12 til 23 måneder

Immunogeniteten etter to doser administrert med intervall på to måneder hos barn i alderen 6 til 23 måneder er dokumentert i to studier. Resultatene av disse finner du i tabell 4. Mot hver av vaksinens antigener var seroresponsratene og GMT-ene for hSBA høye og like etter to-doseserien hos spedbarn i alderen 6–8 måneder og barn i alderen 13–15 måneder. Data om varighet av antistoff ett år etter de to dosene ved 13 og 15 måneders alder er også oppsummert i tabell 4.

Tabell 4. Bakteriedrepende serumantistoffresponser etter Bexserovaksinering ved 6 og 8 måneders alder eller 13 og 15 måneders alder og varighet av bakteriedrepende antistoff ett år etter de to dosene ved 13 og 15 måneders alder

Antigen		Aldersgruppe	
		6 til 11 måneders alder	12 til 23 måneders alder
		Vaksineringsalder	
		6, 8 måneder	13, 15 måneder
fHbp	<u>1 måned etter 2. dose</u> % seropositive* (95 % CI) hSBA GMT** (95 % CI)	N = 23 100 % (85-100) 250 (173-361)	N = 163 100 % (98-100) 271 (237-310)
	<u>12 måneder etter 2. dose</u> % seropositive (95 % CI) hSBA GMT (95 % CI)	-	N = 68 74 % (61-83) 14 (9,4-20)
NadA	<u>1 måned etter 2. dose</u> % seropositive (95 % CI) hSBA GMT (95 % CI)	N = 23 100 % (85-100) 534 (395-721)	N = 164 100 % (98-100) 599 (520-690)
	<u>12 måneder etter 2. dose</u> % seropositive (95 % CI) hSBA GMT (95 % CI)	-	N = 68 97 % (90-100) 70 (47-104)
PorA P1.4	<u>1 måned etter 2. dose</u> % seropositive (95 % CI) hSBA GMT (95 % CI)	N = 22 95 % (77-100) 27 (21-36)	N = 164 100 % (98-100) 43 (38-49)
	<u>12 måneder etter 2. dose</u> % seropositive (95 % CI) hSBA GMT (95 % CI)	-	N = 68 18 % (9-29) 1,65 (1,2-2,28)
NHBA	<u>1 måned etter 2. dose</u> % seropositive (95 % CI) hSBA GMT (95 % CI)	-	N = 46 63 % (48-77) 11 (7.07-16)
	<u>12 måneder etter 2. dose</u> % seropositive (95 % CI) hSBA GMT (95 % CI)	-	N = 65 38 % (27-51) 3,7 (2,15-6,35)

* % seropositive = prosentandelen forsøkspersoner som hadde hSBA \geq 1:4 (i aldersgruppen 6 til 11 måneder) og en hSBA \geq 1:5 (i aldersgruppen 12 til 23 måneder).

** GMT = geometrisk middeltiter.

Immunogenisitet hos barn 2 til 10 år gamle

I to fase 3 kliniske studier hos barn 2 til 10 år gamle har immunogenisiteten etter to doser Bexsero administrert med et intervall på enten en eller to måneder blitt evaluert. I den første studien, hvor resultatene er oppsummert i Tabell 5, fikk deltagerne to doser Bexsero med to måneders intervall. Seroresponssratene og hSBA GMTer var høye etter to-dose skjemaet hos barn mot hver av vaksineantigenene (Tabell 5).

Tabell 5. Bakteriedrepende serumantistoffresponser 1 måned etter den andre Bexserodosen gitt til 2-10 år gamle barn som har fulgt et 0, 2-månedersskjema

Antigen		2 til 5 års alder	6 til 10 års alder
fHbp	% seropositive* (95% CI)	N=99 100% (96-100)	N=287 99% (96-100)
	hSBA GMT** (95% CI)	140 (112-175)	112 (96-130)
NadA	% seropositive (95% CI)	N=99 99% (95-100)	N=291 100% (98-100)
	hSBA GMT (95% CI)	584 (466-733)	457 (392-531)
PorA P1.4	% seropositive (95% CI)	N=100 98% (93-100)	N=289 99% (98-100)
	hSBA GMT (95% CI)	42 (33-55)	40 (34-48)
NHBA	% seropositive (95% CI)	N=95 91% (83-96)	N=275 95% (92-97)
	hSBA GMT (95% CI)	23 (18-30)	35 (29-41)

* % seropositive = prosentandelen forsøkspersoner som hadde en hSBA \geq 1:4 (mot referanse stammer for fHbp, NadA, PorA P1.4 antigener) og en hSBA \geq 1:5 (mot referansestamme for NHBA antigen).

** GMT = geometrisk gjennomsnittstiter.

Høye prosentandeler av forsøkspersoner var seropositive i den andre studien, hvor to doser Bexsero ble administrert med en måneds intervall. En tidlig immunrespons etter den første dosen ble også evaluert. Prosentandelene seropositive forsøkspersoner (dvs. som oppnådde en hSBA på minst 1:4) mot stammer varierte fra 46% til 95% en måned etter den første dosen og fra 69% til 100% en måned etter den andre dosen (Tabell 6).

Tabell 6. Bakteriedrepende serumantistoffresponser 1 måned etter den andre dosen Bexsero gitt til 2-10 år gamle barn som følger et 0, 1- månedersskjema

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

* % seropositive = prosentandelen forsøkspersoner som hadde en hSBA \geq 1:4 (mot referanse stammer for fHbp, NadA, PorA P1.4 antigener) og en hSBA \geq 1:5 (mot referansestamme for NHBA antigen).

** GMT = geometrisk gjennomsnittstiter.

Immunogenitet hos ungdom (11 år og eldre) og voksne

Ungdom fikk to doser Bexsero med et intervall på én, to eller seks måneder mellom dosene. Disse dataene står oppsummert i tabell 7 og 8.

I studier hos voksne ble det innhentet data etter to doser Bexsero med et intervall på én eller to måneder mellom dosene (se tabell 9).

Vaksinasjonsskjema med to doser administrert med et intervall på én eller to måneder viste lignende immunresponser hos både voksne og ungdom. Lignende responser ble også observert hos ungdom som fikk administrert to doser Bexsero med et intervall på seks måneder.

Tabell 7. Bakteriedrepende serumantistoffresponser hos ungdom én måned etter to doser Bexsero administrert i henhold til forskjellige to-dose skjema og varighet av bakteriedrepende antistoffer 18 til 23 måneder etter den andre dosen

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

* % seropositive = prosentandelen forsøkspersoner som hadde hSBA \geq 1:4.

** GMT = geometrisk middeltiter.

I ungdomsstudien ble bakteriedrepende responser etter to doser Bexsero stratifisert etter baseline-hSBA på mindre enn 1:4 eller lik eller større enn 1:4. Seroresponsrater og prosentandeler forsøkspersoner med minst 4 gangers økning i hSBA-titer i forhold til baseline én måned etter andre dose Bexsero står oppsummert i tabell 8. Etter Bexserovaksinerings var en høy prosentandel forsøkspersoner seropositive med 4 gangers økning i hSBA-titer uavhengig av prevaksineringsstatus.

Tabell 8. Prosentandelen ungdom med serorespons og minst 4 gangers økning i bakteriedrepende titer én måned etter to doser Bexsero administrert i henhold til forskjellige to-dose skjema – stratifisert etter prevaksineringsstiter

Antigen			0, 1 måneder	0, 2 måneder	0, 6 måneder
fHbp	% seropositive* etter 2. dose (95 % CI)	prevaksineringsstiter < 1:4	N = 369 100 % (98-100)	N = 179 100 % (98-100)	N = 55 100% (94-100)
		prevaksineringsstiter ≥ 1:4	N = 269 100 % (99-100)	N = 140 100 % (97-100)	N = 31 100 % (89-100)
	% 4 gangers økning etter 2. dose (95 % CI)	prevaksineringsstiter < 1:4	N = 369 100 % (98-100)	N = 179 100 % (98-100)	N = 55 100 % (94-100)
		prevaksineringsstiter ≥ 1:4	N = 268 90 % (86-93)	N = 140 86 % (80-92)	N = 31 90 % (74-98)
NadA	% seropositive etter 2. dose (95 % CI)	prevaksineringsstiter < 1:4	N = 427 100 % (99-100)	N = 211 99 % (97-100)	N = 64 98 % (92-100)
		prevaksineringsstiter ≥ 1:4	N = 212 100 % (98-100)	N = 109 100 % (97-100)	N = 22 100 % (85-100)
	% 4 gangers økning etter 2. dose (95 % CI)	prevaksineringsstiter < 1:4	N = 426 99 % (98-100)	N = 211 99 % (97-100)	N = 64 98 % (92-100)
		prevaksineringsstiter ≥ 1:4	N = 212 96 % (93-98)	N = 109 95 % (90-98)	N = 22 95 % (77-100)
PorA P1.4	% seropositive etter 2. dose (95 % CI)	prevaksineringsstiter < 1:4	N = 427 100 % (98-100)	N = 208 100 % (98-100)	N = 64 100 % (94-100)
		prevaksineringsstiter ≥ 1:4	N = 212 100 % (98-100)	N = 111 100 % (97-100)	N = 22 100 % (85-100)
	% 4 gangers økning etter 2. dose (95 % CI)	prevaksineringsstiter < 1:4	N = 426 99 % (98-100)	N = 208 100 % (98-100)	N = 64 100 % (94-100)
		prevaksineringsstiter ≥ 1:4	N = 211 81 % (75-86)	N = 111 77 % (68-84)	N = 22 82 % (60-95)
NHBA	% seropositive etter 2. dose (95 % CI)	prevaksineringsstiter < 1:4	N = 2 100 % (16-100)	N = 9 100 % (66-100)	-
		prevaksineringsstiter ≥ 1:4	N = 44 100 % (92-100)	N = 37 100 % (91-100)	-
	% 4 gangers økning etter 2. dose (95 % CI)	prevaksineringsstiter < 1:4	N = 2 100 % (16-100)	N = 9 89 % (52-100)	-
		prevaksineringsstiter ≥ 1:4	N = 44 30 % (17-45)	N = 37 19 % (8-35)	-

* % seropositive = prosentandelen forsøkspersoner som hadde hSBA ≥ 1:4.

Tabell 9. Bakteriedrepende serumantistoffresponser hos voksne etter to doser Bexsero administrert i henhold til to forskjellige to-dose skjema

Antigen		0, 1 måneder	0, 2 måneder
fHbp	1 måned etter 2. dose	N = 28	N = 46
	% seropositive* (95 % CI)	100 % (88-100)	100 % (92-100)
	hSBA GMT** (95 % CI)	100 (75-133)	93 (71-121)
NadA	1 måned etter 2. dose	N = 28	N = 46
	% seropositive (95 % CI)	100 % (88-100)	100 % (92-100)
	hSBA GMT (95 % CI)	566 (338-948)	144 (108-193)
PorA P1.4	1 måned etter 2. dose	N = 28	N = 46
	% seropositive (95 % CI)	96 % (82-100)	91 % (79-98)
	hSBA GMT (95 % CI)	47 (30-75)	32 (21-48)

* % seropositive = prosentandelen forsøkspersoner som hadde hSBA \geq 1:4.

** GMT = geometrisk middeltiter.

Bakteriedrepende serumrespons på NHBA-antigen er ikke evaluert.

Immunogenisitet i spesielle populasjoner

Barn og ungdom med komplementdefekter, aspleni eller manglende miltfunksjon

I en fase 3 klinisk studie fikk barn og ungdom i alder 2 år til 17 år med komplementdefekter (40), med aspleni eller manglende miltfunksjon (107), og aldersmatchede friske individer (85) to doser Bexsero med to måneders mellomrom. En måned etter 2-dose vaksinasjonsskjemaet var andelen deltakere med hSBA \geq 1:5 hos individer med komplementdefekter og aspleni eller manglende miltfunksjon hhv. 87 % og 97 % for antigen fHbp, 95 % og 100 % for antigen NadA, 68 % og 86 % for antigen PorA P1.4, 73 % og 94% for antigen NHBA, som indikerer en immunrespons hos disse immunsupprimerte deltakerne. Andelen friske deltakere med hSBA \geq 1:5 var 98 % for antigen fHbp, 99 % for antigen NadA, 83 % for antigen PorA P1.4, and 99 % for antigen NHBA.

Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Bexsero i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved forebygging av meningokokksykdom forårsaket av *Neisseria meningitidis* gruppe B (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ikke relevant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på studier av toksisitet ved gjentatt dosering og reproduksjons- og utviklingstoksitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Histidin
Sukrose
Vann til injeksjonsvæsker

Se pkt. 2 for adsorbent.

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

0,5 ml suspensjon i en ferdigfylt sprøyte (glass type I) med en stempelpropp (brombutylgummi type I) og med en beskyttelseshette på tuppen (gummi type I eller type II) med eller uten nåler.

Pakningsstørrelser på 1 eller 10 sprøyter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ved oppbevaring kan det ses en fin off-white avleiring i den ferdigfylte sprøyten med suspensjonen.

Før bruk skal den ferdigfylte sprøyten ristes godt for å få en homogen suspensjon.

Vaksinen skal inspiseres visuelt med henblikk på partikler og misfarging før administrasjon. Vaksinen må ikke administreres hvis det observeres fremmedpartikler og/eller variasjon i fysisk utseende. Hvis to nåler av ulik lengde er inkludert i pakken, velg egnet nål for å sikre intramuskulær administrasjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. januar 2013

Dato for siste fornyelse: 18. september 2017

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologiske virkestoffer (NHBA, NadA, fHbp):

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Østerrike

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk virkestoff (OMV):

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

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

- **Offisiell batch release**

I henhold til artikkel 114 av direktiv 2001/83/EF vil offisiell batch release utføres av et statlig laboratorium eller et laboratorium utnevnt for dette formålet.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTEREMBALLASJE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bexsero injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte
Meningokokkgruppe B-vaksine (rDNA, komponent, adsorbent)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

0,5 ml dose inneholder:

Rekombinant <i>Neisseria meningitidis</i> gruppe B NHBA fusjon/NadA/fHbp fusjonsproteiner	50/50/50 mikrogram
Yttermembranvesikler (OMV) fra <i>Neisseria meningitidis</i> gruppe B stamme NZ98/254 målt som mengde av totalprotein som inneholder PorA P1.4	25 mikrogram

Adsorbent på aluminiumhydroksid (0,5 mg Al³⁺).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumklorid, histidin, sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, suspensjon (0,5 ml)

1 ferdigfylt sprøyte med 0,5 ml suspensjon med nåler

1 ferdigfylt sprøyte med 0,5 ml suspensjon uten nål

10 ferdigfylte sprøyter med 0,5 ml suspensjon hver med nåler

10 ferdigfylte sprøyter med 0,5 ml suspensjon hver uten nål

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Kun intramuskulær bruk.

Rist godt før bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Bexsero injeksjonsvæske, suspensjon
Meningokokk B-vaksine
i.m. bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 dose (0,5 ml)

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: informasjon til brukeren

Bexsero injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte Meningokokkgruppe B-vaksine (rDNA, komponent, adsorbent)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du eller ditt barn begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg eller ditt barn.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller sykepleier.
- Denne vaksinen er skrevet ut kun til deg eller ditt barn.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Bexsero er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du eller ditt barn får Bexsero
3. Hvordan du bruker Bexsero
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Bexsero
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva BEXSERO er og hva det brukes mot

Bexsero er en meningokokkgruppe B-vaksine.

Bexsero inneholder fire forskjellige komponenter fra overflaten av bakterien *Neisseria meningitidis* gruppe B.

Bexsero gis til personer som er 2 måneder og eldre for å beskytte mot sykdom forårsaket av *Neisseria meningitidis* gruppe B-bakterier. Disse bakteriene kan forårsake alvorlig og til tider livstruende infeksjoner, slik som meningitt (hjernehinnebetennelse) og sepsis (blodforgiftning).

Vaksinen fungerer ved spesifikt å stimulere kroppens naturlige forsvarssystem hos den vaksinerte personen. Dette gir beskyttelse mot sykdommen.

2. Hva du må vite før du eller ditt barn får BEXSERO

Bruk IKKE Bexsero:

- dersom du eller ditt barn er allergisk overfor virkestoffene eller noen av de andre innholdsstoffene i denne vaksinen (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller sykepleier før du eller ditt barn får Bexsero hvis du eller ditt barn har:

- en alvorlig infeksjon med høy kroppstemperatur. I så fall utsettes vaksineringen. En mindre infeksjon, f.eks. en forkjølelse, skal ikke utsette vaksineringen, men rådfør deg først med lege eller sykepleier.
- hemofili eller annet forhold som kan hindre riktig koagulasjon av blodet, slik som behandling med blodfortynnere (antikoagulanter). Rådfør deg først med lege eller sykepleier.
- hvis barnet ditt ble født for tidlig (før eller ved 28 uker av svangerskapet), spesielt hvis det hadde pusteproblemer, snakk med legen din. Pustestans eller ujevn pust en kort tid kan være

mer vanlig de første tre dager etter vaksinasjon hos disse spedbarna og de kan trenge spesiell oppfølging.

- en allergi overfor det antibiotiske stoffet kanamycin. Hvis det finnes, er kanamycinnivået i vaksinen lavt. Hvis du eller ditt barn kan være allergisk mot kanamycin, skal du først rådføre deg med lege eller sykepleier.

Besvimelse, besvimelsesfølelse og andre stressrelaterte reaksjoner kan oppstå som respons på injeksjon. Informer lege eller sykepleier hvis du har opplevd slike reaksjoner tidligere.

Informér lege eller sykepleier hvis du vet at du eller ditt barn er allergisk mot lateks. Hetten på tuppen av sprøyten kan inneholde naturgummilateks. Risikoen for å utvikle en allergisk reaksjon er svært liten, men legen eller sykepleieren skal være oppmerksom på din allergi når de bestemmer om du eller ditt barn skal gis Bexsero.

Det finnes ingen data om bruken av Bexsero hos voksne over 50 år. Det er begrenset med data på bruk av Bexsero hos pasienter med kroniske medisinske tilstander eller svekket immunitet. Hvis du eller ditt barn har svekket immunitet (for eksempel som følge av immundempende legemidler, HIV-infeksjon eller arvelige defekter i kroppens naturlige forsvarssystem), er det mulig at effektiviteten til Bexsero reduseres.

Som med enhver vaksine er det mulig at Bexsero ikke fullstendig beskytter alle som vaksineres.

Andre legemidler og Bexsero

Rådfør deg med lege eller sykepleier dersom du eller ditt barn bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler eller nylig har fått en annen vaksine.

Bexsero kan gis samtidig med følgende vaksinekomponenter: difteri, stivkrampe, kikhoste (pertussis), *Haemophilus influenzae* type B, polio, hepatitt B, pneumokokker, meslinger, kusma, røde hunder, vannkopper og meningokokk C. Rådfør deg med lege eller sykepleier dersom du ønsker mer informasjon.

Når Bexsero gis samtidig med andre vaksiner, må det gis på separate injeksjonssteder.

Lege eller sykepleier kan be deg gi barnet febernedsettende legemidler når Bexsero gis. Dette reduserer noen av bivirkningene til Bexsero.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du får Bexsero dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen kan uansett anbefale at du får Bexsero hvis det er risiko for at du blir utsatt for meningokokkinfeksjon.

Kjøring og bruk av maskiner

Bexsero har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Imidlertid kan noen av effektene nevnt under avsnitt 4, "Mulige bivirkninger", midlertidig påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Bexsero inneholder natriumklorid

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker BEXSERO

Bexsero (0,5 ml) gis til deg eller ditt barn av lege eller sykepleier. Det injiseres i en muskel, som regel låret hos spedbarn eller overarmen hos barn, ungdom og voksne.

Det er viktig å følge instruksjonene fra lege eller sykepleier slik at du eller ditt barn gjennomfører serien med injeksjoner.

Spedbarn opp til 5 måneders alder ved første dose

Barnet ditt skal få en innledende serie med to eller tre injeksjoner av vaksinen etterfulgt av en ekstra injeksjon (påfylling).

- Den første injeksjonen skal ikke gis tidligere enn ved 2 måneders alder hvis tre innledende doser skal gis; intervallet mellom injeksjonene skal være minst 1 måned.
- Den første injeksjonen skal ikke gis tidligere enn ved 3 måneders alder hvis to innledende doser skal gis; intervallet mellom injeksjoner skal være minst 2 måneder.
- En påfylling gis mellom 12 måneders og 15 måneders alder etter et intervall på minst 6 måneder fra den siste injeksjonen av den innledende serien. Ved forsinkelse skal påfyllingsdosen gis senest ved 24 måneders alder.

Spedbarn 6 måneder til 11 måneder gamle ved første dose

Spedbarn som er 6 måneder til 11 måneder gamle skal få to injeksjoner av vaksinen etterfulgt av en ekstra injeksjon (påfylling).

- Intervallet mellom hver injeksjon skal være minst 2 måneder.
- En påfylling gis i andre leveår, etter et intervall på minst 2 måneder fra den andre injeksjonen.

Barn 12 måneder til 23 måneder gamle ved første dose

Barn på 12 måneder til 23 måneder skal få to injeksjoner av vaksinen etterfulgt av en ekstra injeksjon (påfylling).

- Intervallet mellom injeksjonene skal være minst 2 måneder.
- En påfylling gis etter et intervall på 12 til 23 måneder fra den andre injeksjonen.

Barn 2 år til 10 år gamle ved første dose

Barn som er 2 år til 10 år skal få to injeksjoner av vaksinen.

- Intervallet mellom hver injeksjon skal være minst 1 måned.

Ungdom og voksne fra 11 år ved første dose

Ungdom (11 år og eldre) og voksne skal få to injeksjoner av vaksinen.

- Intervallet mellom hver injeksjon skal være minst 1 måned.

Voksne over 50 år

Det finnes ingen data for voksne som er over 50 år. Spør legen om det er gunstig for deg å få Bexsero.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om Bexsero.

4. Mulige bivirkninger

Som alle vaksiner kan denne vaksinen forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Når du eller ditt barn får Bexsero, er de svært vanlige bivirkningene (kan ramme flere enn 1 av 10 personer) følgende (rapportert i alle aldersgrupper):

- smerte/ømhets på injeksjonsstedet, rødhet på huden på injeksjonsstedet, hevelse i huden på injeksjonsstedet, hard hud på injeksjonsstedet

Følgende bivirkninger kan også oppstå etter bruk av denne vaksinen.

Spedbarn og barn (opp til 10 års alder)

Svært vanlige (disse kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- feber (≥ 38 °C)
- tap av matlyst
- ømhet eller ubehag på injeksjonsstedet (inkludert alvorlige tilfeller som fører til gråt når injisert lem beveges)
- leddsmerter
- hudutslett (barn i alderen 12 til 23 måneder) (mindre vanlig etter påfylling)
- søvnighet
- irritabilitet
- uvanlig gråt
- oppkast
- diaré
- hodepine

Vanlige (disse kan ramme opptil 1 av 10 personer)

- hudutslett (spedbarn og barn i alderen 2 til 10 år)

Mindre vanlige (disse kan ramme opptil 1 av 100 personer)

- høy feber (≥ 40 °C)
- krampeanfall (inkludert feberkramper)
- oppkast (etter påfylling)
- tørr hud
- blekhet (sjelden etter påfylling)

Sjeldne (disse kan ramme opptil 1 av 1000 personer)

- Kawasakis sykdom som kan omfatte symptomer som feber som varer i over fem dager, forbundet med et hudutslett på overkroppen, og noen ganger etterfulgt av hud som løsner på hender og fingre, hovne kjertler i halsen, røde øyne, røde lepper, rød hals og rød tunge
- kløende utslett, hudutslett

Ungdom (fra 11 års alder) og voksne

Svært vanlige (disse kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- smerte på injeksjonsstedet som reduserer evnen til å utføre normal daglig aktivitet
- smerter i muskler og ledd
- kvalme
- generelt ubehag
- hodepine

Bivirkninger som er rapportert under markedsført bruk, omfatter følgende:

Allergiske reaksjoner som kan omfatte sterk opphovning av lepper, munn, strupe (som kan gjøre det vanskelig å svelge), pustevansker med gispning og hosting, utslett, tap av bevissthet og svært lavt blodtrykk.

Kollaps (plutselig muskelslapphet), mindre tilstedeværelse enn vanlig eller manglende bevissthet, og blekhet eller blåaktig hud hos yngre barn.

Besvimelsesfølelse eller besvimelse.

Feber (ungdom fra 11 års alder og voksne).

Reaksjoner på injeksjonsstedet inkludert omfattende hevelse av vaksinert lår eller overarm, blemmer på eller rundt injeksjonsstedet og hard kul på injeksjonsstedet (som kan vare i mer enn en måned).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer BEXSERO

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter Utl.dato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør lege eller sykepleier hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Bexsero

En dose (0,5 ml) inneholder:

Virkestoffer:

Rekombinant <i>Neisseria meningitidis</i> gruppe B NHBA-fusjonsprotein ^{1, 2, 3}	50 mikrogram
Rekombinant <i>Neisseria meningitidis</i> gruppe B NadA-protein ^{1, 2, 3}	50 mikrogram
Rekombinant <i>Neisseria meningitidis</i> gruppe B fHbp-fusjonsprotein ^{1, 2, 3}	50 mikrogram
Yttermembranvesikler (OMV) fra <i>Neisseria meningitidis</i> gruppe B stamme NZ98/254 målt som mengde av totalprotein som inneholder PorA P1.4 ²	25 mikrogram

¹ produsert i *E. coli*-celler med rekombinant DNA-teknologi

² adsorbent på aluminiumhydroksid (0,5 mg Al³⁺).

³ NHBA (neisseria heparinbindende antigen), NadA (neisseria adhesin A), fHbp (faktor H-bindende protein)

Andre innholdsstoffer:

Natriumklorid, histidin, sukrose og injeksjonsvæskevann (se avsnitt 2 for ytterligere informasjon om natrium og lateks).

Hvordan Bexsero ser ut og innholdet i pakningen

Bexsero er en injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte (glass type I) med en stempelpropp (brombutylgummi type I) og med en beskyttelseshette på tuppen (gummi type I eller type II) med eller uten nåler.

Pakningsstørrelser på 1 eller 10 sprøyter.
Suspensjonen er en hvit opaliserende væske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

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

Tilvirker:

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

Portugal

GlaxoSmithKline - Produtos Farmacêuticos, Lda.

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

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
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)800 221 441
customercontactuk@gsk.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Ved oppbevaring kan det ses en fin off-white avleiring i den ferdigfylte sprøyten med suspensjonen.

Før bruk skal den ferdigfylte sprøyten ristes godt for å få en homogen suspensjon.

Vaksinen skal inspiseres visuelt med henblikk på partikler og misfarging før administrasjon. Vaksinen må ikke administreres hvis det observeres fremmedpartikler og/eller variasjon i fysisk utseende. Hvis to nåler av ulik lengde er inkludert i pakken, velg egnet nål for å sikre intramuskulær administrasjon.

Skal ikke fryses.

Bexsero må ikke blandes med andre vaksiner i samme sprøyte.

Hvis samtidig administrasjon av andre vaksiner er nødvendig, må de administreres på separate injeksjonssteder.

Sørg for at vaksinen kun injiseres intramuskulært.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.