

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1 NOME DO MEDICAMENTO

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

2 COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Uma dose (0,5 ml) contém:

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

¹ produzida em células *E. coli* por tecnologia de ADN recombinante

² adsorvida em hidróxido de alumínio (0,5 mg Al³⁺)

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3 FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injetável.
Suspensão líquida, branca e opalescente.

4 INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Tabela 1. Resumo da posologia

Idade quando a primeira dose	Imunização primária	Intervalos entre doses primárias	Reforço
Lactentes, 2 a 5 meses ^a	Três doses de 0,5 ml cada	Não inferior a 1 mês	Sim, uma dose entre os 12 e 15 meses de idade, com um intervalo de pelo menos 6 meses entre a série primária e a dose de reforço ^{b, c}
Lactentes, 3 a 5 meses	Duas doses de 0,5 ml cada	Não inferior a 2 meses	
Lactentes, 6 a 11 meses	Duas doses de 0,5 ml cada	Não inferior a 2 meses	Sim, uma dose no segundo ano de vida, com um intervalo de pelo menos 2 meses entre a série primária e a dose de reforço ^c
Crianças, 12 a 23 meses	Duas doses de 0,5 ml cada	Não inferior a 2 meses	Sim, uma dose com um intervalo de 12 a 23 meses entre a série primária e a dose de reforço ^c
Crianças, 2 a 10 anos	Duas doses de 0,5 ml cada	Não inferior a 1 mês	Necessidade não estabelecida ^d
Adolescentes (a partir dos 11 anos) e adultos*	Duas doses de 0,5 ml cada	Não inferior a 1 mês	Necessidade não estabelecida ^d

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

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

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

d Ver secção 5.1.

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

Modo de administração

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

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

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

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

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

Não injetar por via intravascular.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Utilização com outras vacinas

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

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

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

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

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

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

Amamentação

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

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

Fertilidade

Não existem dados sobre a fertilidade no ser humano.

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de Bexsero foi avaliada em 17 estudos, incluindo 10 ensaios clínicos controlados, com aleatorização com 10.565 indivíduos (com mais de 2 meses de idade) aos quais foi administrada pelo menos uma dose de Bexsero. Entre os indivíduos em que foi administrado Bexsero, 6.837 eram lactentes e crianças (menos de 2 anos de idade), 1.051 eram crianças (dos 2 aos 10 anos de idade) e 2.677 eram adolescentes e adultos. Dos indivíduos em que foi administrado um esquema de vacinação primária de Bexsero para lactentes, 3.285 administraram uma dose de reforço no segundo ano de vida.

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

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

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

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

Lista tabelada de reações adversas

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

As frequências estão definidas da seguinte forma:

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

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

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

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

Muito raros: ($< 1/10.000$)

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

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

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

Lactentes e crianças (até aos 10 anos de idade)

Doenças do sistema imunitário

Desconhecido: reações alérgicas (incluindo reações anafiláticas)

Doenças do metabolismo e da nutrição

Muito frequentes: perturbações alimentares

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: sonolência, choro invulgar, cefaleias

Pouco frequentes: convulsões (incluindo convulsões febris)

Desconhecido: episódio hipotónico hiporresponsivo, irritação meníngea (os sinais de irritação meníngea, tais como rigidez do pescoço ou fotofobia, foram notificados esporadicamente pouco tempo após a vacinação. Estes sintomas foram de natureza ligeira e transitória.

Vasculopatias

Pouco frequentes: palidez (raro após reforço)

Raros: síndrome de Kawasaki

Doenças gastrointestinais

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

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

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

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

Pouco frequentes: eczema

Raros: urticária

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Muito frequentes: artralguas

Perturbações gerais e alterações no local de administração

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

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

Desconhecido: reações no local de injeção (incluindo inchaço extenso do membro vacinado, vesículas no local de injeção ou em redor do mesmo e nódulo no local de injeção que pode persistir por mais de um mês)

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

Doenças do sistema imunitário

Desconhecido: reações alérgicas (incluindo reações anafiláticas)

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: cefaleias

Desconhecido: síncope ou respostas vasovagais à injeção, irritação meníngea (os sinais de irritação meníngea, tais como rigidez do pescoço ou fotofobia, foram notificados esporadicamente pouco tempo após a vacinação. Estes sintomas foram de natureza ligeira e transitória.

Doenças gastrointestinais

Muito frequentes: náuseas

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Muito frequentes: mialgias, artralguas

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: dor no local de injeção (incluindo dor grave no local da injeção definida por incapacidade na realização da atividade normal do dia-a-dia), inchaço no local de injeção, endurecimento no local de injeção, eritema no local de injeção, mal-estar geral
Desconhecido: febre, reações no local de injeção (incluindo inchaço extenso do membro vacinado, vesículas no local de injeção ou em redor do mesmo e nódulo no local de injeção que pode persistir por mais de um mês)

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: vacinas meningocócicas, código ATC: J07AH09

Mecanismo de ação

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

Eficácia clínica

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

Imunogenicidade

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

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

Imunogenicidade em lactentes e crianças

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

Num ensaio clínico, um esquema de duas doses, seguido de uma dose de reforço, foi avaliado em lactentes dos 3 meses aos 5 meses de idade.

Imunogenicidade em lactentes com 2 a 5 meses de idade

Série primária de três doses seguida de uma dose de reforço

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Foi observada uma diminuição dos títulos de anticorpos para os antígenos PorA P1.4 e fHbp (atingindo 9%-10% e 12%-20% dos indivíduos com hSBA \geq 1:5, respetivamente) num estudo adicional em crianças com 4 anos de idade que administraram, na idade lactente, um esquema

primário e de reforço completo. No mesmo estudo, a resposta a uma dose adicional foi indicativa de memória imunológica, visto que 81%-95% dos indivíduos atingiram hSBA \geq 1:5 para antígenos PorA P1.4 e 97%-100% para antígenos fHbp após a vacinação adicional. Não foi estabelecida a relevância clínica desta observação nem a necessidade de doses de reforço adicionais para manter a imunidade protetora a longo prazo.

Série primária de duas doses seguida de uma dose de reforço

Num estudo clínico de fase 3 adicional, foi avaliada a imunogenicidade após a administração de duas doses primárias (aos 3 meses e meio e 5 meses de idade) ou de três doses primárias (aos 2 meses e meio, 3 meses e meio e 5 meses de idade) de Bexsero, seguidas pela administração de uma dose de reforço em lactentes, iniciando a vacinação entre os 2 e 5 meses de idade. A percentagem de indivíduos seropositivos (i.e., que atingiram hSBA de pelo menos de 1:4) variou de 44% a 100% um mês após a segunda dose e de 55% a 100% um mês após a terceira dose. Um mês após a administração da dose de reforço 6 meses após a última dose, a percentagem de indivíduos seropositivos variou de 87% a 100% para o esquema de duas doses e de 83% a 100% para o esquema de três doses.

A persistência dos anticorpos foi avaliada numa extensão do estudo em crianças dos 3 aos 4 anos de idade. Percentagens comparáveis de indivíduos que eram seropositivos 2 a 3 anos após terem sido previamente vacinados com duas doses, seguidas de uma dose de reforço de Bexsero (variando de 35% a 91%) ou com três doses, seguidas de uma dose de reforço (variando de 36% a 84%). No mesmo estudo, a resposta a uma dose adicional administrada 2 a 3 anos após a dose de reforço foi indicativa de memória imunológica, como demonstrado numa resposta robusta em anticorpos contra todos os antígenos de Bexsero, variando de 81% a 100% e de 70% a 99%, respetivamente. Estas observações são consistentes com uma primo-imunização adequada na infância com séries primárias de duas doses e de três doses seguidas de uma dose de reforço de Bexsero.

Imunogenicidade em lactentes com 6 a 11 meses e em crianças com 12 a 23 meses de idade

A imunogenicidade após duas doses administradas com dois meses de diferença, em crianças com 6 a 23 meses de idade, foi documentada em dois estudos, cujos resultados estão resumidos na Tabela 4. Relativamente a cada um dos antígenos da vacina, as taxas de resposta sérica e os GMTs de hSBA apresentaram-se elevados e semelhantes após o esquema de duas doses em lactentes com 6-8 meses de idade e em crianças com 13-15 meses de idade. Os dados sobre a persistência dos anticorpos um ano após a vacinação com duas doses aos 13 e 15 meses idade estão também resumidos na Tabela 4.

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

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

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

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

Imunogenicidade em crianças com 2 a 10 anos de idade

A imunogenicidade após a administração das duas doses de Bexsero em crianças dos 2 aos 10 anos de idade, com um ou dois meses de intervalo entre as doses, foi avaliada em dois ensaios clínicos de fase 3. No primeiro estudo, cujos resultados estão resumidos na Tabela 5, foram administradas aos participantes duas doses de Bexsero com 2 meses de intervalo entre as doses. As taxas de resposta sérica e os GMTs de hSBA foram elevadas após o esquema de duas doses de Bexsero em crianças contra cada antigénio da vacina (Tabela 5).

Tabela 5. Respostas de anticorpos bactericidas séricos 1 mês após a segunda dose de Bexsero administrado a crianças dos 2-10 anos de idade após o esquema aos 0, 2 meses

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

* % seropositivo = a percentagem de indivíduos que atingiram hSBA \geq 1:4 (contra as estirpes de referência para os antigénios fHbp, NadA, PorA P1.4) e hSBA \geq 1:5 (contra a estirpe de referência para o antigénio NHBA).

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

Percentagens elevadas de indivíduos eram seropositivos no segundo estudo, no qual foram administradas duas doses de Bexsero com um mês de intervalo entre as doses. Foi também avaliada a resposta imunitária precoce após a primeira dose. A percentagem de indivíduos seropositivos (i.e., que atingiram hSBA de pelo menos 1:4) entre as estirpes variou de 46% a 95%, um mês após a primeira dose, e de 69% a 100% um mês após a segunda dose (Tabela 6).

Tabela 6. Respostas de anticorpos bactericidas séricos 1 mês após a segunda dose de Bexsero administrado a crianças dos 2-10 anos de idade após o esquema aos 0, 1 mês

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

* % seropositivo = a percentagem de indivíduos que atingiram hSBA \geq 1:4 (contra as estirpes de referência para os antigénios fHbp, NadA, PorA P1.4) e hSBA \geq 1:5 (contra a estirpe de referência para o antigénio NHBA).

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

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

Os adolescentes administraram duas doses de Bexsero com intervalos de um, dois ou seis meses entre as doses; estes dados estão resumidos nas Tabelas 7 e 8.

Nos estudos em adultos, os dados foram obtidos após a administração de duas doses de Bexsero com intervalos de um ou dois meses entre as doses (ver a Tabela 9).

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

Tabela 7. Respostas de anticorpos bactericidas séricos em adolescentes um mês após duas doses de Bexsero administradas de acordo com esquemas diferentes de duas doses e persistência dos anticorpos bactericidas 18 a 23 meses após a segunda dose

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

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

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

No estudo em adolescentes, as respostas bactericidas após duas doses de Bexsero foram estratificadas de acordo com os valores de hSBA no início do estudo: inferior a 1:4 e igual ou maior que 1:4. As taxas de resposta sérica e as percentagens de indivíduos com um aumento de pelo menos 4x desde o título inicial de hSBA até um mês após a segunda dose de Bexsero estão resumidas na Tabela 8. Após a vacinação com Bexsero, uma elevada percentagem dos indivíduos mostraram ser seropositivos e alcançaram aumentos de 4x nos títulos de hSBA, independentemente do estado pré-vacinação.

Tabela 8. Percentagem de adolescentes com resposta sérica e um aumento mínimo de 4x dos títulos bactericidas, um mês após a administração de duas doses de Bexsero de acordo com diferentes esquemas de duas doses – estratificados por títulos pré-vacinação

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

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

Tabela 9. Respostas de anticorpos bactericidas séricos em adultos após duas doses de Bexsero administradas de acordo com esquemas diferentes de duas doses

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

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

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

A resposta sérica bactericida ao antigénio NHBA não foi avaliada.

Imunogenicidade em populações especiais

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

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

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio
Histidina
Sacarose
Água para preparações injetáveis

Ver secção 2 acerca do adsorvente.

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

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

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

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

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

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

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

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

Data da primeira autorização: 14 de janeiro de 2013
Data da última renovação: 18 de setembro de 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

DD/MM/YYYY

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

ANEXO II

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

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

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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Áustria

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

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

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote:

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

- **Libertação oficial do lote**

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

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

- **Relatórios Periódicos de Segurança Atualizados**

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

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

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

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

0,5 ml de dose contêm:

Proteínas de fusão NHBA/NadA/de fusão fHbp recombinantes de *Neisseria meningitidis* do grupo B 50/50/50 microgramas

Vesículas de membrana externa (VME) de *Neisseria meningitidis* do grupo B estirpe NZ98/254, medidas como a quantidade de proteína total com PorA P1.4 25 microgramas

Adsorvida em hidróxido de alumínio (0,5 mg Al³⁺).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão injetável (0,5 ml)

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

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

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

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para via intramuscular.

Agitar bem antes de utilizar.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

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

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

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

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18 IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

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

SERINGA PRÉ-CHEIA

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

Bexsero suspensão injetável
Vacina contra o meningococo B
Via IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

4. NÚMERO DO LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 dose (0,5 ml)

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Bexsero suspensão injetável em seringa pré-cheia

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

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é BEXSERO e para que é utilizado

Bexsero é uma vacina contra o meningococo do grupo B.

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

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

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

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

NÃO utilize Bexsero:

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

Advertências e precauções

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

- uma infeção grave com temperatura alta. Neste caso, a vacinação será adiada. A presença de uma infeção ligeira, por exemplo, uma constipação, não deverá exigir o adiamento da vacinação, mas fale primeiro com o seu médico ou enfermeiro.

- hemofilia ou qualquer outro problema que possa impedir a coagulação correta do sangue, como o tratamento com medicamentos que tornam o sangue mais fluido (anticoagulantes). Fale primeiro com o seu médico ou enfermeiro.
- se a sua criança nasceu prematuramente (antes ou às 28 semanas de gestação), particularmente se tem dificuldades respiratórias, informe o seu médico. Paragens respiratórias ou respiração irregular durante um pequeno período de tempo podem ser mais frequentes nos primeiros três dias após a vacinação destes bebés, podendo necessitar de monitorização especial.
- uma alergia ao antibiótico canamicina. Se estiver presente, a quantidade de canamicina na vacina é baixa. Se tiver ou a sua criança tiver alergia à canamicina, fale primeiro com o seu médico ou enfermeiro.

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

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

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

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

Outros medicamentos e Bexsero

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

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

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

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

Gravidez e amamentação

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Bexsero contém cloreto de sódio

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

3. Como utilizar BEXSERO

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

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

Lactentes até aos 5 meses de idade, na altura da primeira dose

Deverá ser administrado à sua criança um conjunto inicial de duas ou três doses (injeções) da vacina, seguidas de uma dose (injeção) adicional (reforço).

- Se forem administradas três doses iniciais, a primeira injeção não deve ser administrada antes dos 2 meses de idade; o intervalo entre as doses (injeções) deve ser de pelo menos 1 mês.
- Se forem administradas duas doses iniciais, a primeira injeção não deve ser administrada antes dos 3 meses de idade; o intervalo entre as doses (injeções) deve ser de pelo menos 2 meses.
- A dose de reforço será administrada entre os 12 e 15 meses de idade, após um intervalo de pelo menos 6 meses desde a última dose (injeção) do esquema inicial. Caso seja adiado, o reforço não deve ser administrado após os 24 meses de idade.

Lactentes dos 6 aos 11 meses de idade, na altura da primeira dose

Deverão ser administradas aos lactentes entre os 6 e 11 meses de idade duas doses (injeções) da vacina, seguidas de uma dose (injeção) adicional (reforço).

- O intervalo entre cada injeção deve ser de pelo menos 2 meses.
- A dose de reforço será administrada no segundo ano de vida, após um intervalo de pelo menos 2 meses desde a segunda injeção.

Crianças dos 12 aos 23 meses de idade, na altura da primeira dose

Deverão ser administradas às crianças entre os 12 e 23 meses de idade duas doses (injeções) da vacina, seguidas de uma dose (injeção) adicional (reforço).

- O intervalo entre cada injeção deve ser de pelo menos 2 meses.
- A dose de reforço será administrada após um intervalo de 12 a 23 meses desde a segunda injeção.

Crianças dos 2 aos 10 anos de idade, na altura da primeira dose

Deverão ser administradas às crianças entre os 2 e 10 anos de idade duas doses (injeções) da vacina.

- O intervalo entre cada injeção deve ser de pelo menos 1 mês.

Adolescentes e adultos a partir dos 11 anos de idade, na altura da primeira dose

Deverão ser administradas aos adolescentes (a partir dos 11 anos de idade) e adultos duas doses (injeções) da vacina.

- O intervalo entre cada injeção deve ser de pelo menos 1 mês.

Adultos com mais de 50 anos de idade

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

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

4. Efeitos secundários possíveis

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

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

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

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

Lactentes e crianças (até aos 10 anos de idade)

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

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

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

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

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

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

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

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

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

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

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

Os efeitos secundários notificados após a introdução no mercado incluem:

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

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

Sensação de desmaio ou desmaio.

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

Reações no local de injeção como inchaço extenso do membro vacinado, bolhas no local de injeção ou em redor do mesmo e nódulo duro no local de injeção (que pode persistir por mais de um mês).

Foram notificadas esporadicamente pouco tempo após a vacinação rigidez do pescoço ou sensação de desconforto à luz (fotofobia), indicando irritação meníngea. Estes sintomas foram de natureza ligeira e transitória.

Comunicação de efeitos secundários

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

5. Como conservar BEXSERO

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

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

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

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Bexsero

Uma dose (0,5 ml) contém:

Substâncias ativas:

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

¹ produzida em células de *E. coli* por tecnologia de ADN recombinante

² adsorvida em hidróxido de alumínio (0,5 mg de Al³⁺)

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

Outros componentes:

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

Qual o aspeto de Bexsero e conteúdo da embalagem

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

Embalagens de 1 ou 10 seringas.

A suspensão é um líquido branco, opalescente.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Fabricante:

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: +39 04 59 21 81 11

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepcia.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

Este folheto foi revisto pela última vez em MM/YYYY

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

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

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

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

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

Não congelar.

Bexsero não deve ser misturado com outras vacinas na mesma seringa.

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

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

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

ANEXO IV

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DAS
AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para vacina contra o meningococo do grupo B (rADN, componente adsorvido), as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

Uma revisão do sintoma do complexo de meningismo e dos seus sinais típicos em associação com a administração de Bexsero em ensaio clínico e em bases de dados de pós-comercialização revelou, em conjunto, 15 casos com uma relação de proximidade ao momento da vacinação – acontecimento. Os 15 casos mencionados são sobretudo caracterizados por sinais de irritação meníngea, pois na sua maioria incluem combinações de sintomas, tais como cefaleias/rigidez do pescoço ou cefaleias/meningismo, cefaleias/fotofobia e, em lactentes pequenos, rigidez do pescoço, sobreflexão ou opistótono/choro com ou sem febre que ocorrem numa estreita relação temporal com a administração de Bexsero. Os sintomas foram, na maioria dos casos, de natureza ligeira e desapareceram mais frequentemente em 1 ou 2 dias. Com base no número estimado de doses administradas cumulativamente, a frequência estimada para este acontecimento é muito baixa. Com base nesta revisão, o PRAC recomenda a atualização da secção 4.8 do RCM para incluir “irritação meníngea” como um acontecimento com uma frequência desconhecida. Uma breve descrição do termo deve também ser fornecida, referindo que os sintomas como fotofobia e rigidez do pescoço foram notificados esporadicamente e que estes acontecimentos foram de natureza ligeira e transitória. O folheto informativo deve ser atualizado em conformidade.

A relação benefício/risco global de Bexsero permanece inalterada, no entanto é recomendada uma atualização da informação do produto.

O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a vacina contra o meningococo do grupo B (rADN, componente adsorvido), o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) vacina contra o meningococo do grupo B (rADN, componente adsorvido) se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.