

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Bexsero injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte  
Meningokok gruppe B-vaccine (rDNA, komponent, adsorberet)

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Én dosis (0,5 ml) indeholder:

Rekombinant <i>Neisseria meningitidis</i> gruppe B NHBA-fusionsprotein <sup>1, 2, 3</sup>	50 mikrogram
Rekombinant <i>Neisseria meningitidis</i> gruppe B NadA-protein <sup>1, 2, 3</sup>	50 mikrogram
Rekombinant <i>Neisseria meningitidis</i> gruppe B fHbp-fusionsprotein <sup>1, 2, 3</sup>	50 mikrogram
Ydre membranvesikler (OMV) fra <i>Neisseria meningitidis</i> gruppe B stamme NZ98/254 målt som mængden af totalt protein, der indeholder PorA P1.4 <sup>2</sup>	25 mikrogram

<sup>1</sup> produceret i *E. coli*-celler ved rekombinant DNA-teknologi

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

<sup>3</sup> NHBA (Neisseria heparinbindende antigen), NadA (Neisserial adhesin A), fHbp (faktor H-bindende protein)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, suspension.  
Hvid, opaliserende flydende suspension.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Bexsero er indiceret til aktiv immunisering af personer i alderen fra 2 måneder og derover mod invasiv meningokoksygdom forårsaget af *Neisseria meningitidis* gruppe B.

Ved vaccination skal der tages hensyn til betydningen af invasiv sygdom i forskellige aldersgrupper og de lokale epidemiologisk geografiske variationer i gruppe B-stammers antigensammensætning.

Se pkt. 5.1 for oplysninger om beskyttelse mod specifikke gruppe B-stammer.

Brug af vaccinen bør ske i overensstemmelse med officielle anbefalinger.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

**Tabel 1. Sammendrag af dosering**

<b>Alder ved første dosis</b>	<b>Primær immunisering</b>	<b>Intervaller mellem primære doser</b>	<b>Booster</b>
<b>Spædbørn, 2 til 5 måneder<sup>a</sup></b>	Tre doser på hver 0,5 ml	Ikke mindre end en måned	Ja, en dosis mellem 12 og 15 måneders alderen med et interval på mindst 6 måneder mellem den primære serie og booster-dosen <sup>b, c</sup>
<b>Spædbørn, 3 til 5 måneder</b>	To doser a 0,5 ml	Ikke mindre end to måneder	
<b>Spædbørn, 6 til 11 måneder</b>	To doser a 0,5 ml	Ikke mindre end to måneder	Ja, en dosis i det andet leveår med et interval på mindst 2 måneder mellem den primære serie og booster-dosen <sup>c</sup>
<b>Børn, 12 til 23 måneder</b>	To doser a 0,5 ml	Ikke mindre end to måneder	Ja, en dosis med et interval på 12-23 måneder mellem den primære serie og booster-dosen <sup>c</sup>
<b>Børn, 2 år til 10 år</b>	To doser a 0,5 ml	Ikke mindre end en måned	En booster-dosis bør overvejes hos personer med fortsat risiko for at blive udsat for menigokoksygdom, baseret på officielle anbefalinger <sup>d</sup>
<b>Unge (fra 11 år) og voksne*</b>			

<sup>a</sup> Den første dosis bør gives tidligst ved 2-måneders-alderen. Bexseros sikkerhed og virkning hos spædbørn under 8 uger er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

<sup>b</sup> I tilfælde af udsættelse bør booster-dosis ikke gives senere end ved 24-måneders-alderen.

<sup>c</sup> Se punkt 5.1. Behovet for og tidsplanen for yderligere booster-doser er endnu ikke fastlagt.

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

\* Der foreligger ingen data for voksne over 50 år.

### Administration

Vaccinen gives ved dyb intramuskulær injektion, fortrinsvis i den anterolaterale side af låret hos spædbørn eller i området omkring musculus deltoideus på overarmen hos ældre personer.

Forskellige injektionssteder skal anvendes, såfremt der administreres mere end én vaccine på samme tid.

Vaccinen må ikke injiceres intravenøst, subkutant eller intradermalt og må ikke blandes med andre vacciner i samme sprøjte.

Med hensyn til håndtering af vaccinen før administration, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Som ved andre vacciner bør administration af Bexsero udsættes hos personer, der lider af akut alvorlig febril sygdom. Tilstedeværelse af milde infektioner som forkølelse bør dog ikke resultere i udskydelse af vaccination.

Må ikke injiceres intravaskulært.

Som ved alle injicerbare vacciner skal passende nødhjælpsbehandling og overvågning altid være let tilgængelig i tilfælde af en anafylaktisk reaktion efter administration af vaccinen.

Angstrelaterede reaktioner, herunder vasovagale reaktioner (synkope), hyperventilering eller stressrelaterede reaktioner kan forekomme i forbindelse med vaccination som et psykogent respons på injektion med kanyle (se pkt. 4.8). Det er vigtigt, at der er taget forholdsregler for at undgå personskaade ved besvimelse.

Vaccinen bør ikke gives til personer med trombocytopeni eller andre koagulationslidelser, som kontraindicerer intramuskulær injektion, medmindre den potentielle fordel klart opvejer risikoen.

I lighed med andre vacciner vil vaccination med Bexsero muligvis ikke beskytte alle, der bliver vaccineret. Bexsero forventes ikke at beskytte mod alle cirkulerende meningokok gruppe B-stammer (se pkt. 5.1).

Som ved andre vacciner skal sundhedspersonalet være opmærksomt på, at temperaturstigning kan forekomme efter vaccination af spædbørn og småbørn (under to år). Profylaktisk administration af antipyretika inden vaccination eller lige efter, kan reducere forekomst og intensitet af febril reaktion efter vaccination. Anvendelse af antipyretika bør ske i henhold til lokale retningslinjer for spædbørn og småbørn (under to år).

Personer med svækket immunforsvar, hvad enten det skyldes brugen af immunsuppressiv behandling, en genetisk sygdom eller andre årsager, kan have reduceret antistofrespons over for aktiv immunisering.

Der er immunogenicitetsdata tilgængelig for personer med komplementdefekt, aspleni eller dysfunktion af milten (se pkt. 5.1)

Personer med familiær komplementdefekt (f.eks. C3 eller C5 defekt) og personer, der modtager behandling, som inhiberer den terminale komplement aktivering (f.eks. eculizumab), forbliver i øget risiko for invasiv sygdom forårsaget af *Neisseria meningitidis* gruppe B, også hvis de udvikler antistoffer efter vaccination med Bexsero.

Der er ingen data om brug af Bexsero hos forsøgspersoner over 50 år og begrænset data hos patienter med kroniske medicinske tilstande.

Den potentielle risiko for apnø og behov for respiratorisk overvågning i 48-72 timer bør overvejes ved primære immuniseringsprogrammer til meget tidligt fødte børn (født  $\leq 28$  uger af svangerskabet), og især såfremt anamnesen tyder på respiratoriske problemer. Da fordelene ved vaccination er store for denne gruppe spædbørn, bør vaccination ikke udelades eller udsættes.

Låget på spidsen af sprøjten kan indeholde naturgummi-latex. Selv om risikoen for at udvikle allergiske reaktioner er meget lille, bør sundhedspersonalet overveje fordele og ulemper inden administration af denne vaccine til personer med kendt overfølsomhed over for latex.

Kanamycin anvendes i begyndelsen af fremstillingsprocessen og fjernes under de senere trin af fremstillingen. Hvis det er til stede, er kanamycin-niveauerne i den endelige vaccine mindre end 0,01 mikrogram pr. dosis.

Sikker brug af Bexsero hos personer, som er følsomme over for kanamycin, er ikke klarlagt.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

##### Anvendelse sammen med andre vacciner

Bexsero kan administreres samtidigt med et eller flere af følgende vaccineantigener, enten som monovalent- eller kombinationsvacciner: difteri, tetanus, acellulær pertussis, *Haemophilus influenzae* type b, inaktiveret poliomyelitis, hepatitis B, heptavalent konjugeret pneumokok, mæslinger, fåresyge,

røde hunde, skoldkopper og konjugeret meningokok gruppe C-CRM.

I kliniske studier var immunresponset efter co-administration af standardvacciner upåvirket af samtidig administration af Bexsero, baseret på ikke-inferiøre antistofsværprocenter på standardvacciner, som gives alene. Der blev observeret inkonsistente resultater på tværs af studier for svar på inaktiveret poliovirus type 2 og konjugeret pneumokok serotype 6B, og der blev desuden konstateret lavere antistoftitre til pertussis pertactinantigen, men disse data tyder ikke på nogen klinisk signifikant interferens.

På grund af øget risiko for feber, ømhed på injektionsstedet, ændrede spisevaner og irritabilitet ved administration af Bexsero samtidig med ovennævnte vacciner kan separate vaccinationer overvejes om muligt. Profylaktisk brug af paracetamol nedsætter forekomst og sværhedsgrad af feber uden påvirkning af immunogeniciteten af Bexsero og andre standardvacciner. Virkningen af andre antipyretika ud over paracetamol på immunreaktionen er ikke undersøgt.

Samtidig administration af Bexsero og andre vacciner end nævnt ovenfor er ikke undersøgt.

Ved administration samtidig med andre vacciner skal vaccinerne administreres på separate injektionssteder (se pkt. 4.2).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Graviditet

Der foreligger utilstrækkelige kliniske data om eksponering under graviditet.

Den potentielle risiko for gravide kvinder er ukendt. Alligevel bør vaccination ikke tilbageholdes, når der er klar risiko for udsættelse for meningokokinfektion.

I et studie, hvor hunkaniner fik Bexsero ækvivalent til ca. ti gange den humane dosis baseret på kropsvægt, fandtes ingen tegn på maternel eller føtal toksicitet og ingen effekt på graviditet, maternel adfærd, fertilitet hos hundyr eller postnatal udvikling.

##### Amning

Sikkerheden for kvinder og deres børn under amning er ukendt. Fordele og ulemper bør nøje overvejes, før det besluttes at vaccinere under amning.

Der blev ikke konstateret bivirkninger hos vaccinerede hunkaniner eller deres afkom op til dag 29 af amningen. Bexsero var immunogent hos moderdyr, som blev vaccineret inden amning, og antistoffer kunne måles hos deres afkom, men antistofniveauer i mælk blev ikke undersøgt.

##### Fertilitet

Der foreligger ingen data om fertilitet hos mennesker.

Der var ingen indvirkning på hunners fertilitet i dyrestudier.

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Bexsero påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Visse af de virkninger, der er omtalt i pkt. 4.8 "Bivirkninger" kan dog midlertidigt påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Bexsero sikkerhed blev evalueret i 17 studier, herunder 10 randomiserede, kontrollerede kliniske studier med 10.565 forsøgspersoner (fra 2-måneders-alderen), der fik mindst én dosis Bexsero. Modtagerne af Bexsero omfattede 6.837 spædbørn og børn (under 2 år), 1.051 børn (2 til 10 år) samt 2.677 unge og voksne. Blandt de forsøgspersoner, der fik en primær serie af Bexsero til spædbørn, fik 3.285 en booster-dosis i det andet leveår.

Hos spædbørn og børn (under 2 år) var de hyppigste lokale og systemiske bivirkninger, som blev observeret i kliniske studier, ømhed og rødme på injektionsstedet, feber og irritabilitet.

I kliniske studier med spædbørn, der blev vaccineret i en alder af 2, 4 og 6 måneder, blev der rapporteret feber ( $\geq 38$  °C) hos 69-79 % af forsøgspersonerne, når Bexsero blev co-administreret med standardvacciner (indeholdende følgende antigener: pneumokok 7-valent konjugat, difteri, tetanus, acellulær pertussis, hepatitis B, inaktiveret poliomyelitis og *Haemophilus influenzae* type b) sammenlignet med 44-59 % af de forsøgspersoner, der alene fik standardvacciner. Der blev også rapporteret om et højere forbrug af antipyretika hos spædbørn, der blev vaccineret med Bexsero og standardvacciner. Når Bexsero blev givet alene, var hyppigheden af feber den samme som i forbindelse med standardvacciner til spædbørn, der blev administreret under de kliniske studier. Ved forekomst af feber var feberforløbet i reglen forudsigeligt, idet feberen i de fleste tilfælde fortog sig senest dagen efter vaccinationen.

Hos unge og voksne var de mest almindelige lokale og systemiske observerede bivirkninger smerte på injektionsstedet, utilpashed og hovedpine.

Der blev ikke konstateret stigning i forekomst eller sværhedsgrad af bivirkninger ved de efterfølgende doser i vaccinationsprogrammet.

### Bivirkninger i tabelform

De bivirkninger (efter primær immunisering eller booster-dosis), der anses for at have mindst en mulig sammenhæng med vaccinationen, er kategoriseret efter frekvens.

Frekvenserne er defineret som følger:

Meget almindelig:	( $\geq 1/10$ )
Almindelig:	( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )
Ikke almindelig:	( $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ )
Sjælden:	( $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$ )
Meget sjælden:	( $< 1/10.000$ )
Ikke kendt:	(kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Bivirkningerne er opstillet efter faldende sværhedsgrad inden for hver enkelt frekvensgruppe.

Ud over de rapporterede bivirkninger fra kliniske studier er globale frivillige bivirkningsindberetninger, der er modtaget for Bexsero siden markedsføring, med på listen. Da disse bivirkninger er indberettet frivilligt af en population af ukendt størrelse, er det ikke altid muligt at estimere en pålidelig frekvens, og de er derfor opført med frekvens ikke kendt.

### **Spædbørn og børn (op til 10 år)**

#### Immunsystemet

Ikke kendt: allergiske reaktioner (inklusive anafylaktiske reaktioner)

#### Metabolisme og ernæring

Meget almindelige: spiseforstyrrelser

#### Nervesystemet

Meget almindelige: søvnighed, usædvanlig gråd, hovedpine

Ikke almindelige: anfald (herunder feberkramper)

Ikke kendt: hypotonisk- hyporesponsiv episode, meningeal irritation (tegn på meningeal irritation, såsom nakkestivhed eller fotofobi, er blevet rapporteret sporadisk kort efter vaccination. Disse symptomer har været af mild og forbigående karakter)

#### Vaskulære sygdomme

Ikke almindelige: bleghed (sjælden efter booster)

Sjældne: Kawasaki syndrom

#### Mave-tarm-kanalen

Meget almindelige: diarré, opkastning (ikke almindelig efter booster)

#### Hud og subkutane væv

Meget almindelige: udslæt (børn i alderen 12 til 23 måneder) (ikke almindelig efter booster)

Almindelige: udslæt (spædbørn og børn i alderen 2 til 10 år)

Ikke almindelige: eksem

Sjældne: urticaria

#### Knogler, led, muskler og bindevæv

Meget almindelige: artralgi

#### Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelige: feber ( $\geq 38$  °C), ømhed ved injektionsstedet (herunder svær ømhed ved injektionsstedet defineret som gråd ved bevægelse af den injicerede ekstremitet), erytem på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet, induration, irritabilitet

Ikke almindelige: feber ( $\geq 40$  °C)

Ikke kendt: reaktioner på injektionsstedet (herunder omfattende hævelse af den/det vaccinerede arm/ben, blærer på eller omkring injektionsstedet og noduli ved injektionsstedet, som kan være tilstede mere end en måned).

### **Unge (fra 11 år) og voksne**

#### Immunsystemet

Ikke kendt: allergiske reaktioner (inklusive anafylaktiske reaktioner)

#### Nervesystemet

Meget almindelige: hovedpine

Ikke kendt: synkope eller vasovagale reaktioner på injektionen, meningeal irritation (tegn på meningeal irritation, såsom nakkestivhed eller fotofobi, er blevet rapporteret sporadisk kort efter vaccination. Disse symptomer har været af mild og forbigående karakter)

#### Mave-tarm-kanalen

Meget almindelige: kvalme

#### Knogler, led, muskler og bindevæv

Meget almindelige: myalgi, artralgi

#### Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelige: smerte på injektionsstedet (herunder svær smerte på injektionsstedet defineret som ude af stand til at udføre normale daglige aktiviteter), hævelse, induration, erytem på injektionsstedet, utilpashed

Ikke kendt: feber, reaktioner på injektionsstedet (herunder omfattende hævelse af den/det vaccinerede arm/ben, blærer på eller omkring injektionsstedet og noduli ved injektionsstedet, som kan være tilstede mere end en måned).

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at

indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

## 4.9 Overdosering

Der er begrænset erfaring med overdosering. I tilfælde af overdosering anbefales overvågning af vitale funktioner og eventuelt symptomatisk behandling.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: meningokokvacciner, ATC-kode: J07AH09

#### Virkningsmekanisme

Immunisering med Bexsero har til formål at stimulere produktionen af baktericide antistoffer, der genkender vaccineantigenerne NHBA, NadA, fHbp og PorA P1.4 (det immunodominerende antigen i OMV-komponenten), og som forventes at beskytte mod invasiv meningokoksygdom (IMD). Da disse antigener udtrykkes forskelligt af forskellige stammer, kan de meningokokker, der udtrykker dem i tilstrækkelig mængde, dræbes af vaccine-fremkaldte antistoffer. *Meningococcal Antigen Typing System (MATS)* blev udviklet for at relatere antigenprofiler af forskellige stammer af meningokok gruppe B-bakterier til drab af stammerne i den serum-baktericide analyse med human komplement (hSBA). Et studie af ca. 1.000 forskellige invasive meningokok gruppe B-isolater indsamlet i 2007-2008 i fem europæiske lande viste, at mellem 73 % og 87 % af meningokok gruppe B-isolater afhængigt af oprindelsesland havde en relevant MATS-antigenprofil, der dækkes af vaccinen. Alt i alt var 78 % (95 % konfidensgrænser fra 63-90 %) af de omkring 1.000 stammer potentielt modtagelige for vaccineinducerede antistoffer.

#### Klinisk virkning

Virningen af Bexsero er ikke blevet evalueret i kliniske studier. Vaccineeffektiviteten er blevet udledt ved at påvise induktionen af serum-baktericid antistofrespons efter hvert af vaccineantigenerne (se punktet Immunogenicitet).

#### Immunogenicitet

Serum-baktericide antistofresponser på hvert af vaccineantigenerne NadA, fHbp, NHBA og PorA P1.4 blev evalueret ved hjælp af et sæt bestående af fire meningokok gruppe B-referencestammer. Baktericide antistoffer mod disse stammer blev målt ved serum-baktericid assay ved anvendelse af humant serum som komplementkilde (hSBA). Der foreligger ikke data fra alle vaccineprogrammer, som anvender referencestammen for NHBA.

De fleste af de primære studier af immunogenicitet blev udført som randomiserede, kontrollerede, multicenter, kliniske studier. Immunogeniciteten blev evalueret hos spædbørn, børn, unge og voksne.

#### Immunogenicitet hos spædbørn og børn

I studierne af spædbørn modtog deltagerne tre doser Bexsero i enten 2-, 4- og 6- eller 2-, 3- og 4-måneders-alderen og en booster dosis i deres andet leveår, så tidligt som i 12-måneders-alderen. Der blev udtaget sera både før vaccinationen, en måned efter den tredje vaccination (se tabel 2) og en måned efter boostervaccinationen (se tabel 3). I et forlængelsesstudie blev persistens af immunresponsen vurderet et år efter booster dosis (se tabel 3). Uvaccinerede børn fik desuden to doser i det andet leveår, hvor antistofpersistens blev målt et år efter den anden dosis (se tabel 4). Immunogenicitet efter to doser er også blevet dokumenteret i et andet studie af spædbørn som var mellem seks og otte måneder ved begyndelsen af studiet (se tabel 4). Et to-dosis-regime efterfulgt af en booster, er blevet evalueret hos spædbørn fra 3 måneder til 5 måneder i et klinisk studie.



## Immunogenicitet hos spædbørn fra 2 til 5 måneder

Tre-dosis primær serie efterfulgt af en booster.

Data for immunogenicitet en måned efter indgift af tre doser Bexsero i 2-, 3-, 4- samt 2-, 4- og 6-måneders-alderen er opsummeret i tabel 2. Efter den tredje vaccination var det baktericide antistofrespons mod meningokok-referencestammer, målt efter en måned, højt mod fHbp-, NadA- og PorA P1.4-antigener i begge Bexsero-vaccinationsprogrammer. Baktericid respons mod NHBA-antigen var også højt hos spædbørn vaccineret i 2-, 4- og 6-måneders programmet, men dette antigen viste sig at være mindre immunogent i 2-, 3- og 4-måneders programmet. De kliniske konsekvenser af NHBA-antigenets reducerede immunogenicitet i dette program kendes ikke.

**Tabel 2. Serum-baktericid antistofrespons en måned efter den tredje dosis Bexsero givet i 2-, 3- og 4- eller 2-, 4- og 6-måneders-alderen**

<b>Antigen</b>		<b>Studie V72P13 2, 4 og 6 måneder</b>	<b>Studie V72P12 2, 3 og 4 måneder</b>	<b>Studie V72P16 2, 3 og 4 måneder</b>
<b>fHbp</b>	% seropositive* (95 % CI)	N=1.149 100 % (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)
<b>NadA</b>	% seropositive (95 % CI)	N=1.152 100 % (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)
<b>PorA P1.4</b>	% seropositive (95 % CI)	N=1.152 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)
<b>NHBA</b>	% 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 = procentdel af forsøgspersoner, der opnåede hSBA  $\geq$ 1:5.

\*\* GMT = geometrisk middeltiter.

Data om baktericid antistofpersistens otte måneder efter Bexsero-vaccination i 2-, 3- og 4-måneders-alderen og seks måneder efter Bexsero-vaccination i 2-, 4- og 6-måneders-alderen (præ-booster) og boosterdata efter en fjerde dosis Bexsero givet i 12-måneders-alderen er opsummeret i tabel 3. Immunrespons persistering et år efter booster-dosis er også vist i tabel 3.

**Tabel 3. Serum-baktericidit antistofrespons på en booster efter 12 måneder efter en primær serie administreret i 2-, 3- og 4- eller 2-, 4- og 6-måneders-alderen, og persistensen af det baktericide antistof et år efter booster**

Antigen		2, 3, 4, 12 måneder	2, 4, 6, 12 måneder
<b>fHbp</b>	præbooster* % seropositive** (95 % CI) hSBA-GMT*** (95 % CI)	N=81 58 % (47-69) 5,79 (4,54-7,39)	N=426 82 % (78-85) 10 (9,55-12)
	En måned efter booster % seropositive (95 % CI) hSBA-GMT (95 % CI)	N=83 100 % (96-100) 135 (108-170)	N=422 100 % (99-100) 128 (118-139)
	12 måneder efter booster % seropositive (95 % CI) hSBA-GMT (95 % CI)	-	N=299 62 % (56-67) 6,5 (5,63-7,5)
<b>NadA</b>	præbooster % seropositive (95 % CI) hSBA-GMT (95 % CI)	N=79 97 % (91-100) 63 (49-83)	N=423 99 % (97-100) 81 (74-89)
	En måned efter booster % seropositive (95 % CI) hSBA-GMT (95 % CI)	N=84 100 % (96-100) 1.558 (1.262-1.923)	N=421 100 % (99-100) 1.465 (1.350-1.590)
	12 måneder efter booster % seropositive (95 % CI) hSBA-GMT (95 % CI)	-	N=298 97 % (95-99) 81 (71-94)
<b>PorA P1.4</b>	præbooster % seropositive (95 % CI) hSBA-GMT (95 % CI)	N=83 19 % (11-29) 1,61 (1,32-1,96)	N=426 22 % (18-26) 2,14 (1,94-2,36)
	En måned efter booster % seropositive (95 % CI) hSBA-GMT (95 % CI)	N=86 97 % (90-99) 47 (36-62)	N=424 95 % (93-97) 35 (31-39)
	12 måneder efter booster % seropositive (95 % CI) hSBA-GMT (95 % CI)	-	N=300 17 % (13-22) 1,91 (1,7-2,15)
<b>NHBA</b>	præbooster % seropositive (95 % CI) hSBA-GMT (95 % CI)	N=69 25 % (15-36) 2,36 (1,75-3,18)	N=100 61 % (51-71) 8,4 (6,4-11)
	En måned efter booster % seropositive (95 % CI) hSBA-GMT (95 % CI)	N=67 76 % (64-86) 12 (8,52-17)	N=100 98 % (93-100) 42 (36-50)
	12 måneder efter booster % seropositive (95 % CI) hSBA-GMT (95 % CI)	-	N=291 36 % (31-42) 3,35 (2,88-3,9)

\* præbooster-tidspunktet repræsenterer baktericid antistofpersistens otte måneder efter Bexsero-vaccination i 2-, 3- og 4-måneders-alderen og 6 måneder efter Bexsero-vaccination i 2-, 4- og 6-måneders-alderen.

\*\* % seropositive = procentdel af forsøgspersoner, der opnåede hSBA  $\geq$  1:5.

\*\*\* GMT = geometrisk middeltiter.

Der er observeret et fald i antistoftitre mod PorA P1.4- og fHbp-antigener (hos henholdsvis 9-10 % og 12-20 % af forsøgspersoner med hSBA  $\geq$  1:5) i et yderligere studie med 4-årige børn, der havde fået det fulde primære og booster-vaccinationsprogram som spæde. I det samme studie var responset på en yderligere dosis indikativt for immunologisk hukommelse, idet 81-95 % af forsøgspersonerne opnåede hSBA  $\geq$  1:5 mod PorA P1.4- og 97-100 % mod fHbp-antigener efter en yderligere vaccination. Den kliniske signifikans af denne observation og behovet for yderligere booster-doser med henblik på at opretholde langvarig beskyttende immunitet er ikke fastlagt.

To-dosis primær serie efterfulgt af en booster

Immunogeniciteten efter to primære doser (ved 3 ½ og ved 5 måneders alderen) og tre primære doser (ved 2 ½, 3 ½- og 5 måneders alderen) af Bexsero efterfulgt af en booster-dosis hos spædbørn, der begyndte vaccinationen mellem 2 og 5 måneders alderen er blevet evalueret i et yderligere fase 3 klinisk studie. Procentdelen af seropositive forsøgspersoner (dvs. opnåelse af hSBA på mindst 1:4) varierede fra 44 % til 100 % en måned efter den anden dosis og fra 55 % til 100 % en måned efter den tredje dosis. En måned efter en booster administreret 6 måneder efter den sidste dosis, var 87 % til 100 % af individerne, der fik 2-dosis programmet, og 83 % til 100 % af individerne, der fik 3-dosis programmet, seropositive.

I et udvidet studie blev antistofpersistens evalueret hos børn i 3 til 4 års alderen. Sammenlignelige procentdele af forsøgspersonerne var seropositive 2 til 3 år efter at de tidligere var vaccineret med enten to doser efterfulgt af en booster af Bexsero (fra 35 % til 91 %) eller tre doser efterfulgt af en booster (fra 36 % til 84 %). I samme studie var responsen på en yderligere dosis administreret 2 til 3 år efter boosterens indikativ for immunologisk hukommelse som vist ved et robust antistofrespons mod alle Bexsero-antigener, varierende henholdsvis fra 81 % til 100 % og fra 70 % til 99 %. Disse observationer er i overensstemmelse med tilstrækkelig påvirkning i barndommen med både to-dosis og tre-dosis primære serier efterfulgt af en booster af Bexsero.

#### Immunogenicitet hos spædbørn fra 6 til 11 måneder og børn fra 12 til 23 måneder

Immunogenicitet efter to doser administreret med to måneders mellemrum hos børn fra 6 til 23 måneder er blevet undersøgt i to studier, hvis resultater er opsummeret i tabel 4. På baggrund af hvert af vaccineantigenerne var seroresponsrater og hSBA-GMT'er høje og sammenlignelige efter to-dosis-programmet hos spædbørn på 6-8 måneder og børn på 13-15 måneder. Data om antistofpersistens et år efter de to doser i 13- og 15-måneders-alderen er også opsummeret i tabel 4.

**Tabel 4. Serum-baktericidit antistofrespons på Bexsero-vaccination i 6- og 8-måneders-alderen eller 13- og 15-måneders-alderen og persistensen af det baktericide antistof et år efter de to doser i 13- og 15-måneders-alderen.**

Antigen		Aldersgruppe	
		6 til 11 måneder	12 til 23 måneder
		Alder ved vaccination	
		6, 8 måneder	13, 15 måneder
fHbp	<u>En måned efter anden dosis</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 efter anden dosis</u> % seropositive (95 % CI) hSBA-GMT (95 % CI)	-	N=68 74 % (61-83) 14 (9,4-20)
NadA	<u>En måned efter anden dosis</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 efter anden dosis</u> % seropositive (95 % CI) hSBA-GMT (95 % CI)	-	N=68 97 % (90-100) 70 (47-104)
PorA P1.4	<u>En måned efter anden dosis</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 efter anden dosis</u> % seropositive (95 % CI) hSBA-GMT (95 % CI)	-	N=68 18 % (9-29) 1,65 (1,2-2,28)
NHBA	<u>En måned efter anden dosis</u> % seropositive (95 % CI) hSBA-GMT (95 % CI)	-	N=46 63 % (48-77) 11 (7,07-16)
	<u>12 måneder efter anden dosis</u> % seropositive (95 % CI) hSBA-GMT (95 % CI)	-	N=65 38 % (27-51) 3,7 (2,15-6,35)

\* % seropositive = procentdel af forsøgspersoner, der opnåede hSBA  $\geq 1:4$  (i alderen 6 til 11 måneder) og hSBA  $\geq 1:5$  (i alderen 12 til 23 måneder).

\*\* GMT = geometrisk middeltiter.

#### Imunogenicitet hos børn fra 2 til 10 år

Immunogeniciteten efter to doser af Bexsero administreret enten en eller to måneder fra hinanden hos børn fra 2 til 10 år er blevet evalueret i et indledende fase 3 kliniske studie og dens forlængelse. I det indledende studie, hvis resultater er opsummeret i tabel 5, modtog forsøgspersonerne to doser af Bexsero to måneder fra hinanden. Serorespons raten og hSBA-GMT mod hver vaccineantigen var høje hos børn efter to-dosis skemaet (se tabel 5).

**Tabel 5. Serum-bactericidit antistofrespons 1 måned efter anden dosis af Bexsero givet til børn i alderen 2-10 år, efter et 0, 2-måneders-regime**

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

\* % seropositive = procentdel af forsøgspersoner der opnåede hSBA  $\geq$ 1:4 (mod reference stammer for fHbp, NadA, PorA P1.4 antigener) og hSBA  $\geq$  1:5 (mod reference stammer for NHBA antigen).

\*\* GMT = geometrisk middeltiter.

I forlængelsesstudiet, hvor to doser af Bexsero blev administreret en måned fra hinanden hos uvaccinerede børn var en høj procentdel af forsøgspersonerne seropositive en måned efter den anden dosis. Et tidligt immunrespons efter første dosis was også evalueret. Procentdelen af seropositive forsøgspersoner (dsv. opnåelse af et hSBA på mindst 1:4) på tværs af stammer, varierede fra 46 % til 95 % en måned efter den første dosis og fra 69 % til 100 % en måned efter den anden dosis (se table 6).

**Table 6. Serum-bactericidit antistofrespons 1 måned efter den anden dosis af Bexsero givet til børn i alderen 2-10 år, efter et 0, 1-månedes-regime.**

Antigen		35 til 47 måneders alderen	4 til 7 års alderen	8 til 10 års alderen
<b>fHbp</b>	% 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)
<b>NadA</b>	% 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)
<b>PorA P1.4</b>	% 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)
<b>NHBA</b>	% 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 = procentdel af forsøgspersoner der opnåede hSBA  $\geq 1:4$  (mod reference stammer for fHbp, NadA, PorA P1.4 antigener) og hSBA  $\geq 1:5$  (mod reference stammer for NHBA antigen).

\*\* GMT = geometrisk middeltiter.

Det samme forlængelsesstudie evaluerede også antistof persistensen og antistofresponsen på en booster-dosis hos børn, der fik to-dosis primær serien ved alderen 2-5 år eller 6-10 år. Efter 24-36 måneder faldt andelen af seropositive forsøgspersoner (dvs. opnåelse af hSBA på mindst 1:4), der spænder over stammer fra 21 % til 74 % hos børn i alderen 4-7 år og fra 47 % til 86 % hos børn i alderen 8-12 år. Respons på en booster-dosis administreret 24-36 måneder efter den primære serie, var indikativ for immunologisk hukommelse, da procentdelen af seropositive forsøgspersoner varierede på tværs af stammer fra 93 % til 100 % hos børn i alderen 4-7 år og 96 % til 100 % hos børn i alderen 8-12 år.

#### Immunogenicitet hos unge (fra 11 år) og voksne

Unge modtog to doser Bexsero med en, to eller seks måneders mellemrum mellem doserne. Disse data er opsummeret i tabel 7 og 8.

I studier med voksne blev data indhentet efter to doser Bexsero med en eller to måneder imellem doserne (se tabel 9).

Immunresponsen var sammenlignelig hos voksne og unge ved anvendelse af to-dosis-vaccinationsprogrammer administreret med et interval på en eller to måneder. Immunresponsen var også sammenlignelig blandt unge, der modtog to doser Bexsero med et interval på seks måneder.

**Tabel 7. Serum-baktericidit antistofrespons hos unge en måned efter to doser Bexsero administreret efter forskellige to-dosis-regimer og persistensen af det baktericide antistof 18-23 måneder efter den anden dosis**

Antigen		0, 1 måneder	0, 2 måneder	0, 6 måneder
<b>fHbp</b>	1 måned efter 2. dosis	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 efter 2. dosis	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)
<b>NadA</b>	1 måned efter 2. dosis	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 (675-1.147)
	18-23 måneder efter 2. dosis	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)
<b>PorA P1.4</b>	1 måned efter 2. dosis	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 efter 2. dosis	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)
<b>NHBA</b>	1 måned efter 2. dosis	N=46	N=46	-
	% seropositive (95 % CI)	100 % (92-100)	100 % (92-100)	-
	hSBA GMT (95 % CI)	99 (76-129)	107 (82-140)	-

\* % seropositive = procentdelen af forsøgspersoner, der opnåede hSBA  $\geq$ 1:4.

\*\* GMT = geometrisk middeltiter.

I studiet med unge blev baktericide responser efter to doser Bexsero stratificeret efter *baseline* hSBA mindre end 1:4 eller lig med eller større end 1:4. Seroresponser og procentdele af personer med mindst en firedobbelt stigning i hSBA-titer fra *baseline* til en måned efter den anden dosis Bexsero er opsummeret i tabel 8. Efter vaccination med Bexsero var en høj procentdel af personerne seropositive og opnåede firedobbelte stigninger i hSBA-titer uafhængigt af status før vaccinationen.

**Tabel 8. Procentdel af unge med serorespons og mindst firedobbelt stigning i baktericide titre en måned efter to doser Bexsero administreret i overensstemmelse med forskellige to-dosisregimer – stratificeret ved præ-vaccinationstitre**

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

\* % seropositive = procentdelen af forsøgspersoner, der opnåede hSBA ≥1:4.

Antistof persistens data for studiet hos unge, opnået i et forlængelsesfase 3-studie. På ca. 7,5 år efter den to-dosis primær serie, faldt procentdelen af forsøgspersoner med hSBA ≥ 1:4, der spænder over stammer fra 29 % til 84 %. Respons på en booster-dosis administreret 7,5 år efter den primære serie var indikativ på immunologisk hukommelse, da procentdelen af forsøgspersoner, der nåede en hSBA ≥ 1:4 på tværs af stammer varierede fra 93 % til 100 %.

Samme studie evaluerede også antistof persistens data fra et yderligere fase 3-indledende studie hos unge. Ca. 4 år efter den to-dosis primære serie, faldt procentdelen af forsøgspersoner med hSBA ≥ 1:5 generelt fra et interval på tværs af stammer på 68 % til 100 % efter anden dosis til et interval på tværs af stammer på 9 % til 84 %. Respons på en booster-dosis administreret 4 år efter den primære serie var indikativ på immunologisk hukommelse, da procentdelen af forsøgspersoner med hSBA ≥ 1:5 varierede på tværs af stammer fra 92 % til 100 %.



**Tabel 9. Serum-baktericidit antistofrespons hos voksne efter 2 doser Bexsero administreret efter forskellige to-dosis-regimer**

Antigen		0, 1 måneder	0, 2 måneder
fHbp	1 måned efter 2. dosis	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 efter 2. dosis	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 efter 2. dosis	N=28	N=46
	% seropositive (95 % CI)	96 % (82-100)	91 % (79-98)
	hSBA GMT (95 % CI)	47 (30-75)	32 (21-48)

\* % seropositive = procentdelen af forsøgspersoner, der opnåede hSBA  $\geq$ 1:4.

\*\* GMT = geometrisk middeltiter.

Serum-baktericidit respons mod NHBA-antigen er ikke blevet evalueret.

#### Immunogenicitet hos særlige populationer

##### *Børn og unge med komplementdefekt, aspleni eller dysfunktion af milten*

I et klinisk fase 3-studie, modtog børn og unge i alderen 2 til 17 år med komplementdefekt (40), med aspleni eller dysfunktion af milten (107) og alder-matchede raske personer (85), to doser af Bexsero med to måneders mellemrum. Ved den 1. måned i vaccinationsprogrammet med 2-doser, var procentdelen hos forsøgspersonerne med hSBA  $\geq$ 1: 5 hos personer med komplementdefekt og aspleni eller dysfunktionen af milten henholdsvis 87% og 97% mod antigen fHbp, 95% og 100% for antigen NadA, 68% og 86% mod antigen PorA P1.4, 73% og 94% mod antigen NHBA, hvilket indikerer et immunrespons hos disse immunkompromitterede personer. Procentdelen af raske forsøgspersoner med hSBA  $\geq$ 1: 5 var 98% mod antigen fHbp, 99% mod antigen NadA, 83% mod antigen PorA P1.4 og 99% mod antigen NHBA.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Bexsero i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population til forebyggelse af meningokoksygdom forårsaget af *Neisseria meningitidis* gruppe B (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ikke relevant.

## 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra studier af toksicitet efter gentagne doser samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpestoffer

Natriumchlorid  
Histidin

Saccharose  
Vand til injektionsvæsker

For adsorbent se pkt. 2.

## **6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

## **6.3 Opbevaringstid**

3 år

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

0,5 ml suspension i en fyldt injektionssprøjte (type I-glas) med en stempelprop (type I-brombutylgummi) og med et beskyttende låg (type I- eller type II-gummi) med eller uden kanyler.

Pakningsstørrelser på 1 eller 10 sprøjter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ved opbevaring kan der observeres et fint råhvidt bundfald i den fyldte sprøjte med suspensionen.

Den fyldte sprøjte skal inden brug omrystes grundigt før brug, indtil der dannes en homogen suspension.

Vaccinen skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration. Hvis der observeres fremmede partikler og/eller afvigende fysisk udseende, må vaccinen ikke administreres. Hvis pakningen indeholder to kanyler i forskellige længder, skal den bedst egnede kanyle til at sikre intramuskulær administration vælges.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-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 MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 14. januar 2013

Dato for seneste fornyelse: 18 september 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om Bexsero findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLER AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER)  
OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstillere af de biologisk aktive stoffer (NHBA, NadA, fHbp):

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Østrig

Navn og adresse på fremstillere af det biologisk aktive stof (OMV):

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

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse:

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

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING  
OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

- **Officiel batchfrigivelse**

I henhold til artikel 114 i direktiv 2001/83/EC foretages den officielle batchfrigivelse af et statsligt laboratorium eller et laboratorium udpeget hertil.

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsrapporter (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG  
EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger

vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**



## MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

### YDRE KARTON

#### 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Bexsero injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte  
Meningokok gruppe B-vaccine (rDNA, komponent, adsorberet)

#### 2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

0,5 ml dosis indeholder:

Rekombinant *Neisseria meningitidis* gruppe B-NHBA fusion/NadA/fHbp-fusionsproteiner 50/50/50 mikrogram

Ydre membranvesikler (OMV) fra *Neisseria meningitidis* gruppe B stamme NZ98/254 målt som mængden af totalt protein, som indeholder PorA P1.4 25 mikrogram

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

#### 3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumchlorid, histidin, saccharose, vand til injektionsvæsker.

#### 4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, suspension (0,5 ml)

1 fyldt injektionssprøjte, der indeholder 0,5 ml suspension – med kanyler

1 fyldt injektionssprøjte, der indeholder 0,5 ml suspension – uden kanyler

10 fyldte injektionssprøjter, der hver indeholder 0,5 ml suspension – med kanyler

10 fyldte injektionssprøjter, der hver indeholder 0,5 ml suspension – uden kanyler

#### 5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun intramuskulær anvendelse.

Omrystes godt før brug.

Læs indlægssedlen inden brug.

#### 6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/12/812/001

EU/1/12/812/002

EU/1/12/812/003

EU/1/12/812/004

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Bexsero injektionsvæske, suspension  
Meningokok B-vaccine  
i.m.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

1 dosis (0,5 ml)

**6. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Bexsero injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte Meningokok gruppe B-vaccine (rDNA, komponent, adsorberet)

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du eller dit barn begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger for dig eller dit barn.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Denne vaccine er ordineret til dig eller dit barn personligt.
- Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

#### Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du eller dit barn begynder at bruge Bexsero
3. Sådan skal du bruge Bexsero
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Bexsero er en Meningokok gruppe B-vaccine.

Bexsero indeholder fire forskellige komponenter fra overfladen af bakterien *Neisseria meningitidis* gruppe B.

Bexsero gives til personer fra 2-måneders-alderen og derover til at hjælpe med at beskytte mod sygdom forårsaget af bakterien *Neisseria meningitidis* gruppe B. Denne bakterie kan forårsage alvorlige og til tider livstruende infektioner som meningitis (betændelse i hjernehinden og rygmarven) og sepsis (blodforgiftning).

Vaccinen virker ved specifikt at stimulere kroppens naturlige forsvarssystem hos den vaccinerede person. Dette resulterer i beskyttelse mod sygdommen.

#### 2. Det skal du vide, før du eller dit barn begynder at bruge BEXSERO

##### Brug IKKE Bexsero:

- hvis du eller dit barn er allergisk over for de aktive stoffer eller et af de øvrige indholdsstoffer i denne vaccine (angivet i punkt 6).

##### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, før du eller dit barn bruger Bexsero:

- hvis du eller dit barn har en alvorlig infektion med høj temperatur. Hvis dette er tilfældet, vil vaccinationen blive udsat. Mindre infektioner, f.eks. en forkølelse, bør ikke kræve udsættelse af vaccinationen, men tal med lægen eller sundhedspersonalet først.
- hvis du eller dit barn har hæmofili eller andre problemer, der kan forhindre, at blodet størkner, såsom behandling med blodfortyndende medicin (koagulationshæmmende midler). Tal med lægen eller sundhedspersonalet før du bruger dette lægemiddel.
- hvis du eller dit barn modtaget behandling, som blokerer den del af immunsystemet, kendt som komplement aktivering, såsom eculizumab. Selvom du eller dit barn er blevet vaccineret med

Bexsero, er du og dit barn stadig i øget risiko for sygdom forårsaget af *Neisseria meningitidis* bakterien gruppe B.

- hvis dit barn er født for tidligt (før eller ved 28. uge af graviditeten), især hvis barnet havde vejrtrækningsproblemer. I de første tre dage efter vaccinationen, er det mere almindeligt at disse babyer kortvarigt holder op med at trække vejret eller har uregelmæssig vejrtrækning, og de kan derfor have behov for særlig overvågning.
- hvis du eller dit barn har allergi over for antibiotikummet kanamycin. Niveauet af kanamycin i vaccinen er lavt, hvis det er til stede. Tal med lægen eller sundhedspersonalet først, hvis du eller dit barn muligvis er allergisk over for kanamycin.

Besvimelse, følelse af svaghed eller andre stressrelaterede reaktioner kan opstå i forbindelse med enhver injektion med kanyler. Fortæl det til lægen eller sundhedspersonalet, hvis du tidligere har haft en sådan reaktion.

Fortæl altid til lægen eller sundhedspersonalet, hvis du ved, at du eller dit barn er allergisk over for latex. Låget på spidsen af sprøjten kan indeholde naturgummi-latex. Risikoen for at udvikle en allergisk reaktion er meget lille, men lægen eller sundhedspersonalet skal kende til en sådan allergi for at kunne tage stilling til, om du eller dit barn kan vaccineres med Bexsero.

Der er ingen data om brugen af Bexsero hos voksne over 50 år. Der er begrænset data om brugen af Bexsero hos patienter med kroniske medicinske tilstande eller svækket immunforsvar. Hvis du eller dit barn har svækket immunforsvar (for eksempel på grund af brugen af immunundertrykkende lægemidler, HIV-infektion eller arvelige defekter i kroppens naturlige forsvarssystem), kan Bexseros effektivitet muligvis være nedsat.

Som for alle andre vacciner beskytter Bexsero ikke nødvendigvis alle personer fuldt ud, som bliver vaccineret.

### **Brug af anden medicin sammen med Bexsero**

Fortæl altid lægen eller sundhedspersonalet, hvis du eller dit barn bruger anden medicin eller har gjort det for nylig, eller for nylig har fået en anden vaccine.

Bexsero kan gives på samme tid som en af følgende vaccinekomponenter: difteri, stivkrampe, kighoste (pertussis), *Haemophilus influenzae* type b, polio, hepatitis B, pneumokokker, mæslinger, fåresyge, røde hunde, skoldkopper og meningokok C. Tal med lægen eller sundhedspersonalet, hvis du vil have flere oplysninger.

Når det gives samtidigt med andre vacciner, skal Bexsero gives på et separat injektionssted.

Lægen eller sundhedspersonalet kan bede dig om at give dit barn febersænkende medicin på tidspunktet for vaccinationen og efter at Bexsero er givet. Dette vil bidrage til at mindske nogle af bivirkningerne af Bexsero.

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får Bexsero. Lægen eller sundhedspersonalet kan anbefale, at du alligevel får Bexsero, hvis du er i risiko for at blive udsat for meningokokinfektion.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Bexsero påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Visse af de virkninger, der er omtalt i punkt 4 "Bivirkninger", kan dog midlertidigt påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

### **Bexsero indeholder natriumchlorid**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis og er derfor stort set "natriumfrit".

### **3. Sådan skal du bruge BEXSERO**

Bexsero (0,5 ml) gives til dig eller dit barn af lægen eller sundhedspersonalet. Det injiceres i en muskel, sædvanligvis i låret hos spædbørn eller overarmen hos børn, unge og voksne.

Det er vigtigt at følge instruktionerne fra lægen eller sundhedspersonalet, så du eller dit barn fuldfører injektionsforløbet.

#### **Spædbørn op til 5 måneder på tidspunktet for første dosis**

Dit barn bør indledningsvist have to eller tre injektioner af vaccinen efterfulgt af en supplerende injektion (booster).

- Den første injektion skal gives tidligst ved 2-måneders-alderen, hvis der gives tre indledende doser; intervallet mellem injektionerne skal være mindst 1 måned.
- Den første injektion skal gives tidligst ved 3-måneders-alderen, hvis der gives to indledende doser; intervallet mellem injektionerne skal være mindst 2 måneder.
- Boosteren gives, når barnet er mellem 12 og 15 måneder gammelt, efter et interval på mindst 6 måneder fra den sidste injektion af de indledende injektioner. Hvis injektionen udsættes, bør boosterens ikke gives senere end ved 24-måneders-alderen.

#### **Spædbørn fra 6 til 11 måneder på tidspunktet for første dosis**

Spædbørn i alderen 6 til 11 måneder bør have to injektioner af vaccinen efterfulgt af en supplerende injektion (booster).

- Intervallet mellem hver af injektionerne skal være mindst to måneder.
- Boosteren gives i det andet leveår med et interval på mindst to måneder efter den anden injektion.

#### **Børn fra 12 måneder til 23 måneder på tidspunktet for første dosis**

Børn fra 12 måneder til 23 måneder skal have to injektioner af vaccinen efterfulgt af en supplerende injektion (booster).

- Intervallet mellem injektionerne skal være mindst 2 måneder
- Boosteren gives med et interval på mellem 12 til 23 måneder efter den anden injektion.

#### **Børn fra 2 år til 10 år på tidspunktet for første dosis**

Børn fra 2 år til 10 år skal have to injektioner af vaccinen.

- Intervallet mellem injektionerne skal være mindst 1 måned.
- Dit barn kan få en ekstra injektion (booster).

#### **Unge og voksne fra 11 år på tidspunktet for første dosis**

Unge (fra 11 år) og voksne skal have to injektioner af vaccinen.

- Intervallet mellem injektionerne skal være mindst 1 måned.
- Du kan få en ekstra injektion (booster).

#### **Voksne på over 50 år**

Der foreligger ingen data for voksne på over 50 år. Spørg lægen til råds med hensyn til om det kan være en fordel for dig at få Bexsero.



Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om vedrørende Bexsero.

#### **4. Bivirkninger**

Denne vaccine kan som alle andre vacciner give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Når du eller dit barn har fået Bexsero, er de mest almindelige bivirkninger (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer), som du eller dit barn kan opleve (indberettet i alle aldersgrupper):

- smerter/ømhed på injektionsstedet, rødme af huden på injektionsstedet, hævelse af huden på injektionsstedet, hårdhed af huden på injektionsstedet.

Følgende bivirkninger kan også forekomme efter modtagelse af denne vaccine.

#### **Spædbørn og børn (op til 10 år)**

**Meget almindelige** (disse kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer)

- feber (38 °C eller derover)
- appetitløshed
- ømhed eller ubehag ved injektionsstedet (herunder svær ømhed ved injektionsstedet, som resulterer i gråd ved bevægelse af den injicerede arm/ben)
- smerter i led
- hududslæt (børn i alderen 12 til 23 måneder) (ikke almindeligt efter booster)
- søvnighed
- irritabilitet
- usædvanlig gråd
- opkastning
- diarré
- hovedpine

**Almindelige** (disse kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- hududslæt (spædbørn og børn i alderen 2 til 10 år)

**Ikke almindelige** (disse kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- høj feber (40° C eller derover)
- anfald (herunder feberkramper)
- opkastning (efter booster)
- tør hud
- bleghed (sjældent efter booster)

**Sjældne** (disse kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- Kawasaki sygdom, der kan omfatte symptomer som feber, der varer i mere end fem dage, forbundet med hududslæt på kroppen og nogle gange efterfulgt af hudafskalning på hænder og fingre, hævede kirtler i halsen, røde øjne, læber, hals og tunge
- kløende udslæt, hududslæt

#### **Unge (fra 11 år) og voksne**

**Meget almindelige** (disse kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer)

- smerter på injektionsstedet, som resulterer i manglende evne til at udføre normale daglige aktiviteter
- smertefulde muskler og led
- kvalme
- generel utilpashed
- hovedpine

Følgende bivirkninger er forekommet, efter vaccinen kom på markedet:

Allergiske reaktioner, som kan omfatte alvorlig hævelse af læber, mund og/eller hals (hvilket kan gøre det svært at synke), vejrtrækningsproblemer med hvæsen eller hoste, udslæt, bevidstløshed og meget lavt blodtryk.

Kollaps (pludselig indsættende slaphed af musklerne), mindre kontaktbarhed eller manglende opmærksomhed, og bleghed eller blålig misfarvning af huden hos små børn.

Følelse af svaghed eller besvimelse.

Feber (unge fra 11 år og opefter, og voksne)

Reaktioner på injektionsstedet med omfattende hævelse af den/det vaccinerede arm/ben, blærer på eller omkring injektionsstedet og en hård knude på injektionsstedet (som kan være tilstede i mere end en måned). Nakkestivhed eller ubehagelig følsomhed over for lys (fotofobi), der indikerer meningeal irritation, er blevet rapporteret sporadisk, kort efter vaccinationen. Disse symptomer har været af mild og forbigående karakter.

## Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar vaccinen utilgængeligt for børn.

Brug ikke vaccinen efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Bexsero indeholder:

En dosis (0,5 ml) indeholder:

Aktive stoffer:

Rekombinant <i>Neisseria meningitidis</i> gruppe B NHBA-fusionsprotein <sup>1, 2, 3</sup>	50 mikrogram
Rekombinant <i>Neisseria meningitidis</i> gruppe B NadA-protein <sup>1, 2, 3</sup>	50 mikrogram
Rekombinant <i>Neisseria meningitidis</i> gruppe B fHbp-fusionsprotein <sup>1, 2, 3</sup>	50 mikrogram
Ydre membranvesikler (OMV) fra <i>Neisseria meningitidis</i> gruppe B stamme NZ98/254 målt som mængden af totalt protein, som indeholder PorA P1.4 <sup>2</sup>	25 mikrogram

<sup>1</sup> produceret i *E. coli*-celler ved brug af rekombinant DNA-teknologi

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

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

Øvrige indholdsstoffer:

Natriumchlorid, histidin, saccharose og vand til injektionsvæsker (se punkt 2 for yderligere information om natrium og latex).

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Bexsero er en suspension til injektion i fyldt injektionssprøjte (type I-glas) med en stempelprop (type I-brombutylgummi) og med et beskyttende låg (type I- eller type II-gummi) med eller uden kanyler.

Pakningsstørrelser på 1 eller 10 sprøjter.  
Suspensionen er en hvid opaliserende væske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

#### **Fremstiller:**

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **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

#### **Norge**

GlaxoSmithKline AS

Tel: +372 667 6900  
estonia@gsk.com

Tlf: + 47 22 70 20 00

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

### **España**

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

### **Polska**

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

### **France**

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

### **Portugal**

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

### **Hrvatska**

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

### **România**

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

### **Ireland**

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

### **Slovenija**

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

### **Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

### **Slovenská republika**

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

### **Italia**

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

### **Suomi/Finland**

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

### **Κύπρος**

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

### **Sverige**

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

### **Latvija**

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

### **United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK  
Tel: + 44 (0)800 221 441  
customercontactuk@gsk.com

### **Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

---

### **Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:**

Ved opbevaring kan der observeres et fint råhvidt bundfald i den fyldte injektionssprøjte med suspensionen.

Den fyldte injektionssprøjte skal omrystes grundigt før brug, indtil der dannes en homogen suspension.

Vaccinen skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration. Hvis der observeres fremmede partikler og/eller afvigende fysisk udseende, må vaccinen ikke administreres. Hvis pakningen indeholder to kanyler i forskellige længder, skal den bedst egnede kanyle til at sikre intramuskulær administration vælges.

Må ikke nedfryses.

Bexsero må ikke blandes med andre vacciner i samme sprøjte.

Hvis samtidig administration af andre vacciner er nødvendig, skal vaccinerne administreres på separate injektionssteder.

Der skal drages omsorg for at sikre, at vaccinen kun injiceres intramuskulært.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.