

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bexsero Injektionssuspension in einer Fertigspritze  
Impfstoff gegen Meningokokken der Gruppe B (rDNA, Komponenten, adsorbiert)

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Dosis (0,5 ml) enthält:

Rekombinantes NHBA-Fusionsprotein von <i>Neisseria meningitidis</i> der Gruppe B <sup>1,2,3</sup>	50 Mikrogramm
Rekombinantes NadA-Protein von <i>Neisseria meningitidis</i> der Gruppe B <sup>1,2,3</sup>	50 Mikrogramm
Rekombinantes fHbp-Fusionsprotein von <i>Neisseria meningitidis</i> der Gruppe B <sup>1,2,3</sup>	50 Mikrogramm
Vesikel der äußeren Membran (Outer Membrane Vesicle, OMV) von <i>Neisseria meningitidis</i> der Gruppe B, Stamm NZ98/254, gemessen als Menge des Gesamtproteins mit PorA P1.4 <sup>2</sup>	25 Mikrogramm

<sup>1</sup> in *E. coli*-Zellen mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt

<sup>2</sup> an Aluminiumhydroxid (0,5 mg Al<sup>3+</sup>) adsorbiert

<sup>3</sup> NHBA (Neisseria-Heparin-bindendes Antigen), NadA (Neisseria-Adhäsins A), fHbp (Faktor-H-bindendes Protein)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension.

Weiß, opaleszente, flüssige Suspension.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Bexsero ist indiziert für die aktive Immunisierung von Personen im Alter ab 2 Monaten und älter gegen invasive Meningokokken-Erkrankungen durch *Neisseria meningitidis* der Gruppe B. Bei der Impfscheidung sollten die Auswirkungen invasiver Erkrankungen in den verschiedenen Altersgruppen sowie die Variabilität der Antigenepidemiologie bei Stämmen der Gruppe B in verschiedenen geographischen Regionen berücksichtigt werden. Informationen zum Schutz vor bestimmten Stämmen der Gruppe B, siehe Abschnitt 5.1. Die Anwendung dieses Impfstoffes sollte in Übereinstimmung mit den offiziellen Empfehlungen erfolgen.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

**Tabelle 1. Übersicht über die Dosierung**

<b>Alter zum Zeitpunkt der ersten Dosis</b>	<b>Grundimmunisierung</b>	<b>Abstand zwischen den Dosen der Grundimmunisierung</b>	<b>Auffrischimpfung</b>
<b>Säuglinge, 2 bis 5 Monate<sup>a</sup></b>	Drei Dosen zu je 0,5 ml	Mindestens 1 Monat	Ja, eine Dosis im Alter von 12 bis 15 Monaten mit einem Mindestabstand von 6 Monaten zwischen abgeschlossener Grundimmunisierung und Auffrischimpfung <sup>b, c</sup>
<b>Säuglinge, 3 bis 5 Monate</b>	Zwei Dosen zu je 0,5 ml	Mindestens 2 Monate	
<b>Säuglinge, 6 bis 11 Monate</b>	Zwei Dosen zu je 0,5 ml	Mindestens 2 Monate	Ja, eine Dosis im zweiten Lebensjahr, mit einem Mindestabstand von 2 Monaten zwischen abgeschlossener Grundimmunisierung und Auffrischimpfung <sup>c</sup>
<b>Kinder, 12 bis 23 Monate</b>	Zwei Dosen zu je 0,5 ml	Mindestens 2 Monate	Ja, eine Dosis mit einem Abstand von 12 bis 23 Monaten zwischen abgeschlossener Grundimmunisierung und Auffrischimpfung <sup>c</sup>
<b>Kinder, 2 bis 10 Jahre</b>	Zwei Dosen zu je 0,5 ml	Mindestens 1 Monat	Basierend auf offiziellen Empfehlungen sollte bei Personen mit fortbestehendem Risiko einer Exposition gegenüber Meningokokken-Erkrankungen eine Auffrischimpfung in Betracht gezogen werden <sup>d</sup>
<b>Jugendliche (ab 11 Jahren) und Erwachsene*</b>			

<sup>a</sup> Die erste Dosis sollte frühestens im Alter von 2 Monaten verabreicht werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bexsero bei Säuglingen im Alter von weniger als 8 Wochen wurde nicht bestimmt. Es sind keine Daten verfügbar.

<sup>b</sup> Im Fall einer Verzögerung sollte die Auffrischimpfung spätestens im Alter von 24 Monaten verabreicht werden.

<sup>c</sup> Siehe Abschnitt 5.1. Die Notwendigkeit und der Zeitpunkt für weitere Auffrischimpfungen sind noch nicht festgelegt.

<sup>d</sup> Siehe Abschnitt 5.1.

\* Für Erwachsene über 50 Jahren liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Der Impfstoff ist tief intramuskulär zu injizieren, bei Säuglingen vorzugsweise in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels, bei älteren Personen in den Deltamuskel des Oberarms.

Werden mehrere Impfstoffe gleichzeitig verabreicht, sind jeweils separate Injektionsstellen zu wählen.

Der Impfstoff darf nicht intravenös, subkutan oder intradermal verabreicht werden, und er darf nicht mit anderen Impfstoffen in derselben Spritze gemischt werden.

Zu Hinweisen zur Handhabung des Impfstoffes vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei allen Impfstoffen ist die Impfung mit Bexsero bei Personen, die unter einer akuten, schweren fiebrigen Erkrankung leiden, auf einen späteren Zeitpunkt zu verschieben. Bei leichten Infekten, beispielsweise bei einer Erkältung, muss die Impfung jedoch nicht verschoben werden.

Nicht intravaskulär injizieren.

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen muss für den Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach der Verabreichung des Impfstoffes eine angemessene medizinische Behandlung und Überwachung sichergestellt sein.

Angstbedingte Reaktionen, einschließlich vasovagaler Reaktionen (Synkope), Hyperventilation oder stressbedingte Reaktionen können als psychogene Reaktionen auf die Injektion des Impfstoffes auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Im Vorfeld sollten geeignete Maßnahmen zur Vermeidung von Verletzungen im Falle einer Ohnmacht ergriffen werden.

Bei Personen mit Thrombozytopenie oder einer anderen Blutgerinnungsstörung, bei der eine intramuskuläre Injektion kontraindiziert ist, darf dieser Impfstoff nur dann verabreicht werden, wenn der potenzielle Nutzen das Injektionsrisiko deutlich übersteigt.

Wie bei allen Impfstoffen sind nach einer Impfung mit Bexsero möglicherweise nicht alle Geimpften geschützt.

Bexsero kann keinen Schutz vor allen zirkulierenden Meningokokkenstämmen der Gruppe B bieten (siehe Abschnitt 5.1).

Wie bei zahlreichen Impfstoffen sollte dem Arzt bewusst sein, dass bei Säuglingen und Kindern (unter 2 Jahren) ein Temperaturanstieg nach der Impfung auftreten kann. Die prophylaktische Verabreichung von Antipyretika bei und kurz nach der Impfung kann die Häufigkeit und die Ausprägung von fiebrigen Reaktionen nach der Impfung vermindern. Die antipyretische Medikation ist gemäß den landesspezifischen Richtlinien für Säuglinge und Kinder (unter 2 Jahren) einzuleiten.

Personen mit eingeschränkter Immunantwort, sei es aufgrund einer Behandlung mit Immunsuppressiva, einer Erbkrankheit oder aus anderen Gründen, zeigen möglicherweise auf die aktive Immunisierung eine verminderte Antikörperantwort.

Für Personen mit Komplementmangel, Asplenie oder Dysfunktion der Milz sind Daten zur Immunogenität verfügbar (siehe Abschnitt 5.1).

Personen mit angeborener Komplementdefizienz (zum Beispiel C3- oder C5-Mangel) sowie Personen, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die die Aktivierung des terminalen Komplements hemmen (z. B. Eculizumab), haben ein erhöhtes Risiko einer durch *Neisseria meningitidis* der Gruppe B verursachten invasiven Erkrankung, auch wenn sie Antikörper nach der Impfung mit Bexsero entwickeln.

Für die Anwendung von Bexsero bei Personen über 50 Jahren liegen keine Daten und bei Personen mit chronischen Erkrankungen begrenzte Daten vor.

Erfolgt die Grundimmunisierung bei sehr früh geborenen Säuglingen (Geburt vor oder in der 28. SSW), insbesondere bei Säuglingen mit respiratorischer Unreife, ist das potenzielle Risiko einer Apnoe sowie eine notwendige respiratorische Überwachung über einen Zeitraum von 48–

72 Stunden zu berücksichtigen. Da der Nutzen der Impfung bei diesen Säuglingen hoch ist, sollte die Impfung nicht unterlassen oder verschoben werden.

Die Verschlusskappe der Spritze kann Naturlatex enthalten. Das Risiko von allergischen Reaktionen ist sehr gering; dennoch muss der Arzt das Nutzen-Risiko-Verhältnis vor der Anwendung dieses Impfstoffes bei Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Latex sorgfältig abwägen.

Kanamycin kommt in der Anfangsphase der Produktion zum Einsatz und wird in einer späteren Produktionsphase wieder entfernt. Die Konzentration von Kanamycin im fertigen Impfstoff (falls überhaupt vorhanden) liegt unter 0,01 Mikrogramm pro Dosis.

Die sichere Anwendung von Bexsero bei Personen, die gegen Kanamycin allergisch sind, wurde bislang nicht nachgewiesen.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

##### Anwendung mit anderen Impfstoffen

Bexsero kann gleichzeitig mit den folgenden Impfstoff-Antigenen verabreicht werden, entweder als monovalenter Impfstoff oder als Kombinationsimpfstoff: Diphtherie, Tetanus, Pertussis (azellulär), *Haemophilus influenzae* Typ B, Poliomyelitis (inaktiviert), Hepatitis B, heptavalentes Pneumokokken-Konjugat, Masern, Mumps, Röteln, Windpocken und Meningokokken-Gruppe C-CRM-Konjugat.

Klinische Studien zeigten, dass die Immunantwort auf die routinemäßig verabreichten Impfstoffe durch die gleichzeitige Verabreichung von Bexsero nicht beeinträchtigt wurde, basierend auf der Nicht-Unterlegenheit der Antikörperantwort-Raten im Vergleich zur alleinigen Gabe der Routineimpfstoffe. Die Immunantwort auf inaktivierte Polioviren Typ 2 und Pneumokokken-Konjugat-Serotyp 6B war in den durchgeführten Studien nicht konsistent, und es wurden niedrigere Antikörpertiter gegen Pertussis Pertactin beobachtet. Diese Daten deuten jedoch nicht auf eine klinisch signifikante Interferenz hin.

Wegen eines erhöhten Risikos für Fieber, Druckschmerzen an der Injektionsstelle, veränderte Essgewohnheiten und Reizbarkeit bei der Verabreichung von Bexsero zusammen mit den oben aufgeführten Impfstoffen können, wenn möglich, getrennte Impfungen in Erwägung gezogen werden. Die prophylaktische Anwendung von Paracetamol vermindert die Häufigkeit und Schwere von Fieber, ohne die Immunogenität von Bexsero oder der Routineimpfstoffe zu beeinträchtigen. Die Wirkung anderer Antipyretika als Paracetamol auf die Immunantwort wurde nicht untersucht.

Die gleichzeitige Anwendung von Bexsero mit anderen, oben nicht genannten Impfstoffen wurde nicht untersucht.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Impfstoffen muss Bexsero an einer separaten Injektionsstelle verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden klinischen Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft vor.

Das potenzielle Risiko für Schwangere ist nicht bekannt. Die Impfung sollte jedoch nicht unterlassen werden, wenn ein eindeutiges Risiko einer Meningokokkeninfektion besteht.

In einer Studie, bei der weiblichen Kaninchen Bexsero in einer Dosis verabreicht wurde, die ca. der zehnfachen Dosis beim Menschen entspricht (bezogen auf das Körpergewicht), ergaben sich keine Hinweise auf eine maternale oder fetale Toxizität und es wurden keine Auswirkungen auf die

Schwangerschaft, auf das Verhalten der Muttertiere, die Fertilität der Weibchen und die postnatale Entwicklung festgestellt.

### Stillzeit

Es liegen keine Daten zur Sicherheit des Impfstoffes bei Müttern und ihren Kindern während der Stillzeit vor. Vor der Entscheidung, die Impfung während der Stillzeit vorzunehmen, muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden.

Bei geimpften Kaninchen-Muttertieren und ihren Jungen wurden bis zum 29. Tag der Stillzeit keine Nebenwirkungen beobachtet. Bexsero wirkte immunogen bei Muttertieren, die vor der Stillzeit geimpft wurden, und bei den Jungen wurden Antikörper festgestellt. Der Antikörperspiegel in der Muttermilch wurde jedoch nicht ermittelt.

### Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf Auswirkungen in Bezug auf die Fertilität der Frau.

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Bexsero hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach einer Impfung mit Bexsero könnten sich jedoch möglicherweise einige der unter Abschnitt 4.8 genannten Nebenwirkungen vorübergehend auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen auswirken.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

Die Sicherheit von Bexsero wurde in 17 Studien einschließlich 10 randomisierten kontrollierten klinischen Studien mit 10.565 Personen (ab einem Lebensalter von 2 Monaten) untersucht, die mindestens eine Dosis Bexsero erhielten. 6.837 der Personen, die mit Bexsero geimpft wurden, waren Säuglinge und Kinder (unter 2 Jahren), 1.051 waren Kinder (2 bis 10 Jahre) und 2.677 Personen waren Jugendliche und Erwachsene. Von den Personen, die im Säuglingsalter mit Bexsero grundimmunisiert wurden, erhielten 3.285 eine Auffrischimpfung im zweiten Lebensjahr.

In klinischen Studien mit Säuglingen und Kindern (unter 2 Jahren) wurden Druckschmerzen und Erytheme an der Injektionsstelle, Fieber und Reizbarkeit als häufigste lokale und systemische Nebenwirkungen beobachtet.

In klinischen Studien mit Säuglingen, die im Alter von 2, 4 und 6 Monaten geimpft wurden, trat Fieber ( $\geq 38^\circ\text{C}$ ) bei 69 % bis 79 % der Personen auf, wenn Bexsero gleichzeitig mit Routineimpfstoffen (mit den folgenden Antigenen: 7-valentes Pneumokokken-Konjugat, Diphtherie, Tetanus, Pertussis (azellulär), Hepatitis B, Poliomyelitis (inaktiviert), *Haemophilus influenzae* Typ B) verabreicht wurde, im Vergleich zu 44 % bis 59 % der Personen, wenn die Routineimpfstoffe alleine verabreicht wurden. Bei Säuglingen, die Bexsero und Routineimpfstoffe erhielten, wurden zudem häufiger Antipyretika verabreicht. Wurde Bexsero alleine verabreicht, trat Fieber mit einer vergleichbaren Häufigkeit auf wie bei der Verabreichung von Routineimpfstoffen für Säuglinge im Rahmen von klinischen Studien. Trat Fieber auf, so folgte der Verlauf in der Regel einem vorhersehbaren Muster, bei dem das Fieber in der Mehrzahl der Fälle bis zum Tag nach der Impfung abklang.

Bei Jugendlichen und Erwachsenen wurden Schmerzen an der Injektionsstelle, Unwohlsein und Kopfschmerzen als häufigste lokale und systemische Nebenwirkungen beobachtet.

Bei der Verabreichung nachfolgender Dosen der Impfserie wurde kein häufigeres Auftreten und keine verstärkte Ausprägung der Nebenwirkungen beobachtet.

### Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen (nach Grundimmunisierung oder Auffrischimpfung), bei denen zumindest die Möglichkeit eines Zusammenhangs mit der Impfung besteht, sind hier nach ihrer Häufigkeit aufgeführt.

Die Häufigkeit wird in folgende Kategorien unterteilt:

Sehr häufig:	( $\geq 1/10$ )
Häufig:	( $\geq 1/100, < 1/10$ )
Gelegentlich:	( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )
Selten:	( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )
Sehr selten:	( $< 1/10.000$ )
Nicht bekannt:	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die Nebenwirkungen sind in den einzelnen Kategorien nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Zusätzlich zu den Berichten aus klinischen Studien sind die weltweit seit der Markteinführung von Bexsero freiwillig gemeldeten Nebenwirkungen unten aufgeführt. Da diese Nebenwirkungen freiwillig von einer Population unbekannter Größe gemeldet wurden, ist es nicht immer möglich, ihre Häufigkeit verlässlich abzuschätzen. Daher wurden sie dementsprechend mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ eingestuft.

### **Säuglinge und Kinder (bis 10 Jahre)**

#### Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: allergische Reaktionen (einschließlich anaphylaktische Reaktionen)

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Essstörungen

#### Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schläfrigkeit, ungewöhnliches Schreien/Weinen, Kopfschmerzen

Gelegentlich: Krampfanfälle (einschließlich Fieberkrämpfe)

Nicht bekannt: hypoton-hyporesponsive Episode, Reizung der Hirnhäute (Vereinzelt wurde kurz nach der Impfung über Anzeichen einer Reizung der Hirnhäute wie Nackensteifheit oder Photophobie berichtet. Diese Symptome waren mild ausgeprägt und vorübergehender Natur.)

#### Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Blässe (selten nach Auffrischimpfung)

Selten: Kawasaki-Syndrom

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Diarrhö, Erbrechen (gelegentlich nach Auffrischimpfung)

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Hautausschlag (Kinder von 12 bis 23 Monaten) (gelegentlich nach Auffrischimpfung)

Häufig: Hautausschlag (Säuglinge und Kinder von 2 bis 10 Jahren)

Gelegentlich: Ekzeme

Selten: Urtikaria

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr häufig: Arthralgie

### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Fieber ( $\geq 38\text{ °C}$ ), Druckschmerzen an der Injektionsstelle (einschließlich erhebliche Druckschmerzen an der Injektionsstelle, definiert als Schreien/Weinen, wenn die geimpfte Extremität bewegt wird), Erytheme an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Verhärtung an der Injektionsstelle, Reizbarkeit

Gelegentlich: Fieber ( $\geq 40\text{ °C}$ )

Nicht bekannt: Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich ausgedehnte Schwellung der Extremität, an der die Impfung vorgenommen wurde; Bläschen an der oder um die Injektionsstelle herum und Knötchen an der Injektionsstelle, die mehr als einen Monat bestehen bleiben können)

### **Jugendliche (ab 11 Jahren) und Erwachsene**

#### Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: allergische Reaktionen (einschließlich anaphylaktische Reaktionen)

#### Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Nicht bekannt: Synkope oder vasovagale Reaktionen auf die Injektion, Reizung der Hirnhäute (Vereinzelt wurde kurz nach der Impfung über Anzeichen einer Reizung der Hirnhäute wie Nackensteifheit oder Photophobie berichtet. Diese Symptome waren mild ausgeprägt und vorübergehender Natur.)

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr häufig: Myalgie, Arthralgie

### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Schmerzen an der Injektionsstelle (einschließlich erhebliche Schmerzen an der Injektionsstelle, definiert als Unvermögen, alltägliche Aktivitäten auszuüben), Schwellung an der Injektionsstelle, Verhärtung an der Injektionsstelle, Erytheme an der Injektionsstelle, Unwohlsein  
Nicht bekannt: Fieber, Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich ausgedehnte Schwellung der Extremität, an der die Impfung vorgenommen wurde; Bläschen an der oder um die Injektionsstelle herum und Knötchen an der Injektionsstelle, die mehr als einen Monat bestehen bleiben können)

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Überdosierungen vor. Im Falle einer Überdosierung wird die Überwachung der Vitalfunktionen und, falls erforderlich, eine symptomatische Behandlung empfohlen.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Meningokokken-Impfstoffe, ATC-Code: J07AH09



## Wirkmechanismus

Die Immunisierung mit Bexsero soll die Bildung bakterizider Antikörper stimulieren, die die Impfstoff-Antigene NHBA, NadA, fHbp und PorA P1.4 (immundominantes Antigen in der OMV-Komponente) erkennen und von denen erwartet wird, dass sie vor invasiven Meningokokken-Erkrankungen (IME) schützen. Da diese Antigene von verschiedenen Stämmen variabel exprimiert werden, können Meningokokken, die davon ausreichende Mengen exprimieren, durch die Impfstoff-vermittelten Antikörper abgetötet werden. Das „Meningococcal Antigen Typing System“ (MATS) wurde entwickelt, um einen Zusammenhang zwischen den Antigenprofilen verschiedener Meningokokken-Bakterienstämme der Gruppe B und der Abtötung der Stämme im Serum-Bakterizidie-Test mit humanem Komplement (hSBA) herzustellen. Eine Untersuchung von etwa 1.000 verschiedenen Isolaten invasiver Meningokokken der Gruppe B, die in den Jahren 2007–2008 in fünf europäischen Ländern gesammelt wurden, zeigte für 73 % bis 87 % der Isolate (je nach Ursprungsland) ein passendes MATS-Antigenprofil, das durch den Impfstoff abgedeckt war. Insgesamt 78 % der etwa 1.000 Stämme (95%-Konfidenzintervall 63 %–90 %) waren potenziell empfindlich gegen Impfstoff-vermittelte Antikörper.

## Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Bexsero wurde nicht im Rahmen von klinischen Studien untersucht. Die Wirksamkeit des Impfstoffes wurde von der Antigen-spezifischen bakteriziden Antikörperantwort des Impfstoffes abgeleitet (siehe Abschnitt „Immunogenität“).

## Immunogenität

Die bakterizide Serum-Antikörperantwort auf jedes der Impfstoff-Antigene NadA, fHbp, NHBA und PorA P1.4 wurde jeweils gegen vier Meningokokken-Referenzstämme der Gruppe B untersucht. Die bakteriziden Antikörper gegen diese Stämme wurden mit dem Serum-Bakterizidie-Test mit humanem Serum als Komplementquelle (hSBA) gemessen. Es sind nicht für alle Impfschemata Daten vom Referenzstamm für NHBA verfügbar.

Der Großteil der primären Immunogenitätsstudien wurde als randomisierte, kontrollierte, multizentrische klinische Studien durchgeführt. Die Immunogenität wurde bei Säuglingen, Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen untersucht.

## Immunogenität bei Säuglingen und Kindern

In den Studien mit Säuglingen erhielten die Teilnehmer jeweils drei Dosen Bexsero entweder im Alter von 2, 4 und 6 oder 2, 3 und 4 Monaten, außerdem jeweils eine Auffrischimpfung im zweiten Lebensjahr (ab einem Alter von 12 Monaten). Das Serum wurde vor der Impfung, einen Monat nach der dritten Impfung (siehe Tabelle 2) sowie einen Monat nach der Auffrischimpfung (siehe Tabelle 3) entnommen. In einer Erweiterungsstudie wurde die Persistenz der Immunantwort ein Jahr nach der Auffrischimpfung beurteilt (siehe Tabelle 3). Zuvor nicht geimpfte Kinder erhielten zwei Dosen im zweiten Lebensjahr, wobei die Persistenz der Antikörper ein Jahr nach der zweiten Dosis gemessen wurde (siehe Tabelle 4). Die Immunogenität nach zwei Dosen wurde außerdem in einer weiteren Studie mit Säuglingen dokumentiert, die zum Zeitpunkt der Impfung 6 bis 8 Monate alt waren (siehe Tabelle 4).

In einer klinischen Studie wurde eine Grundimmunisierung mit zwei Dosen gefolgt von einer Auffrischimpfung bei Säuglingen im Alter von 3 bis 5 Monaten untersucht.

## Immunogenität bei Säuglingen im Alter von 2 bis 5 Monaten

### *Grundimmunisierung mit drei Dosen gefolgt von einer Auffrischimpfung*

Tabelle 2 zeigt die Zusammenfassung der Daten zur Immunogenität einen Monat nach Verabreichung von drei Dosen Bexsero im Alter von 2, 3 und 4 bzw. 2, 4 und 6 Monaten. Die bakterizide Antikörperantwort gegen die Antigene fHbp, NadA und PorA P1.4 einen Monat nach der dritten

Impfung gegen die Meningokokken-Referenzstämme war für beide Bexsero-Impfschemata hoch. Säuglinge, die nach dem Impfschema 2, 4, 6 Monate geimpft wurden, zeigten ebenfalls eine hohe bakterizide Antwort auf das NHBA-Antigen; beim Impfschema 2, 3, 4 Monate erschien dieses Antigen jedoch weniger immunogen. Die klinische Relevanz der verminderten Immunogenität des NHBA-Antigens bei diesem Impfschema ist nicht bekannt.

**Tabelle 2. Bakterizide Serum-Antikörperantwort einen Monat nach der dritten Dosis von Bexsero, verabreicht im Alter von 2, 3 und 4 bzw. 2, 4 und 6 Monaten**

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

\* % seropositiv = Prozentualer Anteil der Personen, die einen hSBA  $\geq$  1:5 erreichten.

\*\* GMT = Geometrisches Mittel des Titers.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung der Daten zur Persistenz der bakteriziden Antikörper acht Monate nach der Impfung mit Bexsero im Alter von 2, 3 und 4 Monaten, und sechs Monate nach der Bexsero-Impfung im Alter von 2, 4 und 6 Monaten (vor der Auffrischimpfung) sowie Daten zur Auffrischimpfung nach einer vierten Dosis Bexsero verabreicht im Alter von 12 Monaten. Auch die Persistenz der Immunantwort ein Jahr nach der Auffrischimpfung wird hier gezeigt.

**Tabelle 3. Bakterizide Serum-Antikörperantwort nach Auffrischimpfung im Alter von 12 Monaten nach Grundimmunisierung im Alter von 2, 3 und 4 bzw. 2, 4 und 6 Monaten, sowie Persistenz der bakteriziden Antikörper ein Jahr nach Auffrischimpfung**

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

\* Der Zeitpunkt vor Auffrischimpfung bezeichnet die Persistenz der bakteriziden Antikörper acht Monate nach der Impfung mit Bexsero im Alter von 2, 3 und 4 Monaten bzw. sechs Monate nach der Bexsero-Impfung im Alter von 2, 4 und 6 Monaten.

\*\* % seropositiv = Prozentualer Anteil der Personen, die einen hSBA  $\geq$  1:5 erreichten.

\*\*\* GMT = Geometrisches Mittel des Titers.

In einer zusätzlichen Studie mit 4-jährigen Kindern, die als Säuglinge eine komplette Grundimmunisierung sowie nachfolgend eine Auffrischimpfung erhalten hatten, wurde ein Rückgang der Antikörpertiter gegen PorA P1.4- und fHbp-Antigene (auf 9 %-10 % bzw. 12 %-20 % der Studienteilnehmer mit einem hSBA  $\geq$  1:5) beobachtet. In derselben Studie deutete die Antwort auf eine weitere Dosis auf ein Immungedächtnis hin, da 81 %-95 % der Studienteilnehmer nach der Impfung einen hSBA  $\geq$  1:5 gegen PorA P1.4- und 97 %-100 % gegen fHbp-Antigene aufwiesen. Die klinische

Bedeutung dieser Beobachtung und die Notwendigkeit zusätzlicher Auffrischimpfungen für die Aufrechterhaltung einer längerfristig schützenden Immunität sind bisher nicht belegt.

#### *Grundimmunisierung mit zwei Dosen gefolgt von einer Auffrischimpfung*

In einer weiteren klinischen Studie der Phase III wurde die Immunogenität nach Grundimmunisierung mit zwei Dosen (verabreicht im Alter von 3,5 und 5 Monaten) bzw. mit drei Dosen Bexsero (verabreicht im Alter von 2,5; 3,5 und 5 Monaten) gefolgt von einer Auffrischimpfung bei Säuglingen untersucht, bei denen mit der Immunisierung im Alter von 2 bis 5 Monaten begonnen wurde. Die Anteile der seropositiven Säuglinge (d. h. die einen hSBA von mindestens 1:4 erreichten) lagen einen Monat nach der zweiten Dosis zwischen 44 % und 100 % und einen Monat nach der dritten Dosis zwischen 55 % und 100 %. Einen Monat nach einer Auffrischimpfung, die sechs Monate nach der letzten Dosis der Grundimmunisierung verabreicht wurde, lagen die Anteile der seropositiven Säuglinge nach dem zwei Dosen-Schema zwischen 87 % und 100 % und nach dem drei Dosen-Schema zwischen 83 % und 100 %.

In einer Erweiterungsstudie wurde die Antikörperpersistenz bei Kindern im Alter von 3 bis 4 Jahren untersucht. Die Anteile der Kinder, die zwei bis drei Jahre nach vorheriger Immunisierung mit zwei Dosen bzw. drei Dosen gefolgt von einer Auffrischimpfung mit Bexsero seropositiv waren, waren vergleichbar (zwischen 35 % und 91 % bzw. zwischen 36 % und 84 %). In derselben Studie deutete die Antwort auf eine zusätzliche Dosis, die zwei bis drei Jahre nach der Auffrischimpfung verabreicht wurde, auf ein Immungedächtnis hin, da eine robuste Antikörperantwort auf alle in Bexsero enthaltenen Antigene gezeigt wurde (zwischen 81 % und 100 % bzw. 70 % und 99 %). Diese Beobachtungen sind vereinbar mit einer ausreichenden Immunisierung im Säuglingsalter, sowohl bei einer Grundimmunisierung mit zwei Dosen als auch mit drei Dosen Bexsero gefolgt von einer Auffrischimpfung.

#### Immunogenität bei Säuglingen im Alter von 6 bis 11 Monaten und Kindern im Alter von 12 bis 23 Monaten

Die Immunogenität nach zwei Dosen, die Kindern im Alter von 6 bis 23 Monaten in einem Abstand von zwei Monaten verabreicht wurden, wurde in zwei Studien untersucht. Tabelle 4 zeigt eine Zusammenfassung der Ergebnisse. Nach der Impfserie mit zwei Dosen bei Säuglingen im Alter von 6 bis 8 Monaten sowie bei Kindern im Alter von 13 bis 15 Monaten zeigte ein hoher Anteil der Geimpften Antikörperantworten mit hohen hSBA-GMT gegen alle Impfstoff-Antigene. Die Ergebnisse waren in den untersuchten Altersgruppen vergleichbar. Daten zur Antikörperpersistenz ein Jahr nach Verabreichung der beiden Dosen im Alter von 13 und 15 Monaten werden ebenfalls in Tabelle 4 dargestellt.

**Tabelle 4. Bakterizide Serum-Antikörperantwort nach einer Impfung mit Bexsero im Alter von 6 und 8 Monaten oder 13 und 15 Monaten sowie Persistenz der bakteriziden Antikörper ein Jahr nach beiden im Alter von 13 und 15 Monaten verabreichten Dosen**

Antigen		Altersgruppe	
		6 bis 11 Monate	12 bis 23 Monate
		Impfalter	
		6, 8 Monate	13, 15 Monate
fHbp	<u>1 Monat nach 2. Dosis</u> % seropositiv* (95% KI) hSBA-GMT** (95% KI)	N=23 100% (85-100) 250 (173-361)	N=163 100% (98-100) 271 (237-310)
	<u>12 Monate nach 2. Dosis</u> % seropositiv (95% KI) hSBA-GMT (95% KI)	-	N=68 74% (61-83) 14 (9,4-20)
NadA	<u>1 Monat nach 2. Dosis</u> % seropositiv (95% KI) hSBA-GMT (95% KI)	N=23 100% (85-100) 534 (395-721)	N=164 100% (98-100) 599 (520-690)
	<u>12 Monate nach 2. Dosis</u> % seropositiv (95% KI) hSBA-GMT (95% KI)	-	N=68 97% (90-100) 70 (47-104)
PorA P1.4	<u>1 Monat nach 2. Dosis</u> % seropositiv (95% KI) hSBA-GMT (95% KI)	N=22 95% (77-100) 27 (21-36)	N=164 100% (98-100) 43 (38-49)
	<u>12 Monate nach 2. Dosis</u> % seropositiv (95% KI) hSBA-GMT (95% KI)	-	N=68 18% (9-29) 1,65 (1,2-2,28)
NHBA	<u>1 Monat nach 2. Dosis</u> % seropositiv (95% KI) hSBA-GMT (95% KI)	-	N=46 63% (48-77) 11 (7,07-16)
	<u>12 Monate nach 2. Dosis</u> % seropositiv (95% KI) hSBA-GMT (95% KI)	-	N=65 38% (27-51) 3,7 (2,15-6,35)

\* % seropositiv = Prozentualer Anteil der Personen, die einen hSBA  $\geq$  1:4 (in der Altersgruppe 6 bis 11 Monate) bzw. einen hSBA  $\geq$  1:5 (in der Altersgruppe 12 bis 23 Monate) erreichten.

\*\* GMT = Geometrisches Mittel des Titers.

#### Immunogenität bei Kindern im Alter von 2 bis 10 Jahren

In einer initialen klinischen Studie der Phase III und deren Verlängerungsstudie wurde die Immunogenität nach zwei Dosen Bexsero, die Kindern im Alter von 2 bis 10 Jahren entweder im Abstand von einem oder zwei Monaten verabreicht wurden, untersucht. In der initialen Studie, deren Ergebnisse in Tabelle 5 zusammengefasst sind, erhielten die Studienteilnehmer zwei Dosen Bexsero im Abstand von zwei Monaten. Ein hoher Anteil der Kinder zeigte Antikörperantworten mit hohen hSBA-GMT gegen alle Impfstoff-Antigene nach dem zwei Dosen-Schema (Tabelle 5).

**Tabelle 5. Bakterizide Serum-Antikörperantwort einen Monat nach der zweiten Dosis Bexsero, die Kindern im Alter von 2 bis 10 Jahren im Abstand von zwei Monaten nach der ersten Dosis verabreicht wurde**

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

\* % seropositiv = Prozentualer Anteil der Personen, die einen hSBA  $\geq$  1:4 (gegen die Referenzstämme für die Antigene fHbp, NadA, PorA P1.4) und einen hSBA  $\geq$  1:5 (gegen den Referenzstamm für das Antigen NHBA) erreichten.

\*\* GMT = Geometrisches Mittel des Titers.

In der Verlängerungsstudie, in der ungeimpften Kindern zwei Dosen Bexsero im Abstand von einem Monat verabreicht wurden, waren hohe Anteile der Studienteilnehmer einen Monat nach der zweiten Dosis seropositiv. Eine frühe Immunantwort nach der ersten Dosis wurde ebenfalls ausgewertet. Die Anteile der seropositiven Studienteilnehmer (d. h. die einen hSBA von mindestens 1:4 erreichten) lagen für alle Stämme einen Monat nach der ersten Dosis zwischen 46 % und 95 % und einen Monat nach der zweiten Dosis zwischen 69 % und 100 % (Tabelle 6).

**Tabelle 6. Bakterizide Serum-Antikörperantwort einen Monat nach der zweiten Dosis Bexsero, die Kindern im Alter von 2 bis 10 Jahren im Abstand von einem Monat nach der ersten Dosis verabreicht wurde**

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

\* % seropositiv = Prozentualer Anteil der Personen, die einen hSBA  $\geq$  1:4 (gegen die Referenzstämme für die Antigene fHbp, NadA, PorA P1.4) und einen hSBA  $\geq$  1:5 (gegen den Referenzstamm für das Antigen NHBA) erreichten.

\*\* GMT = Geometrisches Mittel des Titers.

Dieselbe Verlängerungsstudie evaluierte auch die Antikörperpersistenz sowie die Antwort auf eine Auffrischimpfung bei Kindern, die im Alter von 2 bis 5 oder 6 bis 10 Jahren die Grundimmunisierung mit zwei Dosen erhielten. Nach 24 bis 36 Monaten nahmen die Anteile der seropositiven Studienteilnehmer (d. h. die einen hSBA von mindestens 1:4 erreichten) ab und lagen für alle Stämme zwischen 21 % und 74 % bei Kindern im Alter von 4 bis 7 Jahren und zwischen 47 % und 86 % bei Kindern im Alter von 8 bis 12 Jahren. Die Antwort auf eine Auffrischimpfung, die 24 bis 36 Monate nach Abschluss der Grundimmunisierung verabreicht wurde, deutete auf ein immunologisches Gedächtnis hin, da die Anteile der seropositiven Studienteilnehmer für alle Stämme zwischen 93 % und 100 % bei Kindern im Alter von 4 bis 7 Jahren und zwischen 96 % und 100 % bei Kindern im Alter von 8 bis 12 Jahren lagen.

#### Immunogenität bei Jugendlichen (ab 11 Jahren) und Erwachsenen

Jugendliche erhielten zwei Dosen Bexsero in einem Abstand von einem, zwei oder sechs Monaten zwischen den Dosen; Tabellen 7 und 8 zeigen eine Zusammenfassung der Daten.

In den Studien mit Erwachsenen wurden die Daten ebenfalls nach zwei Dosen Bexsero ermittelt, die in einem Abstand von einem oder zwei Monaten verabreicht wurden (siehe Tabelle 9).

Die Impfschemata mit zwei Dosen im Abstand von einem oder zwei Monaten zeigten vergleichbare Immunantworten sowohl bei Erwachsenen als auch bei Jugendlichen. Bei der Impfung von Jugendlichen mit zwei Dosen Bexsero im Abstand von sechs Monaten wurden ebenfalls vergleichbare Immunantworten gemessen.

**Tabelle 7. Bakterizide Serum-Antikörperantwort bei Jugendlichen einen Monat nach zwei Dosen Bexsero, verabreicht in verschiedenen zwei Dosen-Impfschemata sowie Persistenz der bakteriziden Antikörper 18 bis 23 Monate nach der zweiten Dosis**

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

\* % seropositiv = Prozentualer Anteil der Personen, die einen hSBA  $\geq$  1:4 erreichten.

\*\* GMT = Geometrisches Mittel des Titers.

In der Studie mit Jugendlichen wurde die bakterizide Immunantwort nach zwei Dosen Bexsero entsprechend dem hSBA-Titer zu Studienbeginn stratifiziert (unter 1:4 oder größer/gleich 1:4). Tabelle 8 zeigt zusammenfassend den Anteil der Personen mit schützenden Antikörperantworten und mindestens Vervierfachung des hSBA-Titers einen Monat nach der zweiten Dosis Bexsero im Vergleich zum Titer bei Studienbeginn. Nach der Impfung mit Bexsero zeigte ein hoher Anteil der Personen schützende Antikörperantworten sowie eine Vervierfachung des hSBA-Titers unabhängig vom Antikörperstatus vor der Impfung.



**Tabelle 8. Prozentualer Anteil der Jugendlichen mit schützender Antikörperantwort und mindestens Vervierfachung des Bakterizidie-Titers einen Monat nach zwei Dosen Bexsero, verabreicht in verschiedenen zwei Dosen-Impfschemata, stratifiziert nach Antikörper-Titer vor der Impfung**

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

\* % seropositiv = Prozentualer Anteil der Personen, die einen hSBA ≥ 1:4 erreichten.

Für die Studie mit Jugendlichen wurden Daten zur Antikörperpersistenz in einer Verlängerungsstudie der Phase III gewonnen. Etwa siebeneinhalb Jahre nach Abschluss der Grundimmunisierung mit zwei Dosen nahmen die Anteile der Personen mit hSBA ≥ 1:4 ab und lagen für alle Stämme zwischen 29 % und 84 %. Die Antwort auf eine Auffrischimpfung, die siebeneinhalb Jahre nach Abschluss der Grundimmunisierung verabreicht wurde, deutete auf ein immunologisches Gedächtnis hin, da die Anteile der Personen, die einen hSBA ≥ 1:4 erreichten, für alle Stämme zwischen 93 % und 100 % lagen.

Dieselbe Studie evaluierte auch Daten zur Antikörperpersistenz aus einer zusätzlichen initialen Studie der Phase III bei Jugendlichen. Etwa vier Jahre nach Abschluss der Grundimmunisierung mit zwei Dosen nahmen die Anteile der Personen mit hSBA ≥ 1:5 im Allgemeinen für alle Stämme von 68 % bis 100 % nach der zweiten Dosis auf 9 % bis 84 % ab. Die Antwort auf eine Auffrischimpfung, die vier Jahre nach Abschluss der Grundimmunisierung verabreicht wurde, deutete auf ein immunologisches Gedächtnis hin, da die Anteile der Personen mit hSBA ≥ 1:5 für alle Stämme zwischen 92 % und 100 % lagen.

**Tabelle 9. Bakterizide Serum-Antikörperantwort bei Erwachsenen nach zwei Dosen Bexsero, verabreicht in verschiedenen zwei Dosen-Impfschemata**

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

\* % seropositiv = Prozentualer Anteil der Personen, die einen hSBA  $\geq$  1:4 erreichten.

\*\* GMT = Geometrisches Mittel des Titers.

Die bakterizide Serum-Antikörperantwort auf das NHBA-Antigen wurde nicht ausgewertet.

#### Immunogenität bei speziellen Populationen

##### *Kinder und Jugendliche mit Komplementmangel, Asplenie oder Dysfunktion der Milz*

In einer klinischen Studie der Phase III erhielten Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 17 Jahren mit Komplementmangel (40), mit Asplenie oder Dysfunktion der Milz (107) und Gesunde jeweils gleichen Alters (85) zwei Dosen Bexsero im Abstand von zwei Monaten. Einen Monat nach der Impfserie bestehend aus zwei Dosen betrug die prozentualen Anteile an Geimpften mit hSBA  $\geq$  1:5 bei Personen mit Komplementmangel bzw. Asplenie oder Dysfunktion der Milz 87 % bzw. 97 % für Antigen fHbp, 95 % bzw. 100 % für Antigen NadA, 68 % bzw. 86 % für Antigen PorA P1.4 und 73 % bzw. 94 % für Antigen NHBA, was bei diesen immungeschwächten Personen auf eine Immunantwort hindeutet. Der prozentuale Anteil an Gesunden mit hSBA  $\geq$  1:5 betrug 98 % für Antigen fHbp, 99 % für Antigen NadA, 83 % für Antigen PorA P1.4 und 99 % für Antigen NHBA.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Bexsero eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Vorbeugung von Meningokokken-Erkrankungen durch *Neisseria meningitidis* Gruppe B gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Nicht zutreffend.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe sowie zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumchlorid  
Histidin  
Saccharose  
Wasser für Injektionszwecke

Angaben zum Adsorbens siehe Abschnitt 2.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).  
Nicht einfrieren.  
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit Stopfen (Typ-I-Brombutylgummi) und Verschlusskappe (Typ-I- oder Typ-II-Gummi) mit oder ohne Kanülen/Nadeln.

Packung mit 1 oder 10 Spritzen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Beim Lagern kann sich eine feine, cremefarbene Ablagerung in der Fertigspritze mit der Suspension bilden.

Die Fertigspritze vor Gebrauch gut schütteln, bis eine homogene Suspension entstanden ist.

Den Impfstoff vor der Verabreichung auf sichtbare Schwebstoffe und Verfärbungen überprüfen. Werden Schwebstoffe und/oder Verfärbungen festgestellt, den Impfstoff nicht verabreichen. Falls zwei unterschiedlich lange Kanülen/Nadeln in der Packung enthalten sind, ist die für eine intramuskuläre Verabreichung geeignete Kanüle/Nadel auszuwählen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. Januar 2013  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. September 2017

**10. STAND DER INFORMATION**

MM.JJJJ

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift der Hersteller der Wirkstoffe biologischen Ursprungs (NHBA, NadA, fHbp):

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Österreich

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs (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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist:

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

- **Amtliche Chargenfreigabe**

Gemäß Artikel 114 der Richtlinie 2001/83/EG, wird die amtliche Chargenfreigabe von einem amtlichen Arzneimittelkontrolllabor oder einem zu diesem Zweck benannten Labor vorgenommen.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**



## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bexsero Injektionssuspension in einer Fertigspritze  
Impfstoff gegen Meningokokken der Gruppe B (rDNA, Komponenten, adsorbiert)

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Eine Dosis (0,5 ml) enthält:

Rekombinantes NHBA-Fusionsprotein/NadA-Protein/fHbp-Fusionsprotein von <i>Neisseria meningitidis</i> der Gruppe B	50/50/50 Mikrogramm
Vesikel der äußeren Membran (Outer Membrane Vesicle, OMV) von <i>Neisseria meningitidis</i> der Gruppe B, Stamm NZ98/254, gemessen als Menge des Gesamtproteins mit PorA P1.4	25 Mikrogramm

An Aluminiumhydroxid (0,5 mg Al<sup>3+</sup>) adsorbiert.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Histidin, Saccharose, Wasser für Injektionszwecke.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionssuspension (0,5 ml)

1 Fertigspritze (0,5 ml Suspension) mit Kanülen/Nadeln

1 Fertigspritze (0,5 ml Suspension) ohne Kanülen/Nadeln

10 Fertigspritzen (je 0,5 ml Suspension) mit Kanülen/Nadeln

10 Fertigspritzen (je 0,5 ml Suspension) ohne Kanülen/Nadeln

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur intramuskulären Anwendung.

Vor Gebrauch gut schütteln.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**FERTIGSPRITZE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Bexsero Injektionssuspension  
Meningokokken B-Impfstoff  
i.m.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

1 Dosis (0,5 ml)

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **Bexsero Injektionssuspension in einer Fertigspritze**

Impfstoff gegen Meningokokken der Gruppe B (rDNA, Komponenten, adsorbiert)

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie oder Ihr Kind dieses Arzneimittel erhalten, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieser Impfstoff wurde Ihnen oder Ihrem Kind persönlich verschrieben.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht:**

1. Was ist Bexsero und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie oder Ihr Kind Bexsero erhalten?
3. Wie ist Bexsero anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Bexsero aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist BEXSERO und wofür wird es angewendet?**

Bexsero ist ein Impfstoff gegen Meningokokken der Gruppe B.

Bexsero enthält vier verschiedene Oberflächenbestandteile des Bakteriums *Neisseria meningitidis* Gruppe B.

Bexsero wird Personen ab einem Alter von 2 Monaten verabreicht und hilft, vor einer Erkrankung, die von dem Bakterium *Neisseria meningitidis* Gruppe B verursacht wird, zu schützen. Diese Bakterien können schwere, manchmal lebensbedrohliche Erkrankungen wie Meningitis (Hirnhaut- und Rückenmarksentzündung) oder Sepsis (Blutvergiftung) auslösen.

Der Impfstoff stimuliert spezifisch das natürliche Abwehrsystem des Körpers der geimpften Person, sodass ein Schutz vor der Erkrankung entsteht.

#### **2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie oder Ihr Kind BEXSERO erhalten?**

**Bexsero darf NICHT angewendet werden,**

- wenn Sie oder Ihr Kind allergisch gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Impfstoffes sind.

#### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie oder Ihr Kind Bexsero erhalten,

- wenn Sie oder Ihr Kind unter einer schweren Infektion mit Fieber leiden. In diesem Fall wird die Impfung verschoben. Bei leichten Infekten, beispielsweise bei einer Erkältung, muss die Impfung nicht zwingend verschoben werden; Sie sollten jedoch zunächst mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal sprechen.

- wenn Sie oder Ihr Kind unter Hämophilie oder anderen Problemen leiden, die dazu führen, dass das Blut nicht ausreichend gerinnen kann, wie beispielsweise bei einer Behandlung mit Blutverdünnern (Antikoagulanzen). Sprechen Sie zunächst mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.
- wenn Sie oder Ihr Kind mit einem Arzneimittel behandelt werden, das den Teil des natürlichen Abwehrsystems des Körpers hemmt, der als Komplementaktivierung bezeichnet wird (z. B. Eculizumab). Auch wenn Sie oder Ihr Kind mit Bexsero geimpft wurden besteht bei Ihnen bzw. Ihrem Kind weiterhin ein erhöhtes Risiko einer von dem Bakterium *Neisseria meningitidis* Gruppe B verursachten Erkrankung.
- wenn Ihr Kind zu früh geboren wurde (vor oder in der 28. Schwangerschaftswoche), insbesondere wenn Ihr Kind Atemprobleme hatte. In den ersten drei Tagen nach der Impfung können bei diesen Kindern Atempausen oder kurzzeitige Unregelmäßigkeiten in der Atmung häufiger auftreten und sie benötigen möglicherweise eine spezielle Überwachung.
- wenn Sie oder Ihr Kind allergisch gegen das Antibiotikum Kanamycin sind. Kanamycin ist, sofern überhaupt, nur in sehr geringen Mengen im Impfstoff vorhanden. Wenn bei Ihnen oder bei Ihrem Kind eine Allergie gegen Kanamycin vorliegen könnte, sprechen Sie zunächst mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.

Bewusstlosigkeit, Schwäche oder andere stressbedingte Reaktionen können als Reaktion auf die Nadelinjektion auftreten. Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, falls bei Ihnen bereits solche Reaktionen aufgetreten sind.

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie oder Ihr Kind gegen Latex allergisch sind. Die Verschlusskappe der Spritze kann Naturlatex enthalten. Das Risiko einer allergischen Reaktion ist sehr gering; dennoch muss Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal bei der Entscheidung, ob Sie oder Ihr Kind Bexsero erhalten sollten, von Ihrer Allergie Kenntnis haben.

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Bexsero bei Personen über 50 Jahren vor. Es liegen begrenzte Daten über die Anwendung von Bexsero bei Patienten mit chronischen Erkrankungen oder mit geschwächtem Immunsystem vor. Wenn Sie oder Ihr Kind ein geschwächtes Immunsystem haben (beispielsweise durch die Anwendung von immunsuppressiven Arzneimitteln, durch eine HIV-Infektion oder durch erbliche Defekte des natürlichen Abwehrsystems des Körpers), ist die Wirksamkeit von Bexsero unter Umständen eingeschränkt.

Wie jeder Impfstoff kann auch Bexsero keinen uneingeschränkten Schutz für alle geimpften Personen bieten.

### **Anwendung von Bexsero zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie oder Ihr Kind andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden, oder vor kurzem einen anderen Impfstoff erhalten haben.

Bexsero kann gleichzeitig mit den folgenden Impfstoff-Komponenten verabreicht werden: Diphtherie, Tetanus, Keuchhusten (Pertussis), *Haemophilus influenzae* Typ B, Poliomyelitis (Kinderlähmung), Hepatitis B, Pneumokokken, Masern, Mumps, Röteln, Windpocken und Meningokokken der Gruppe C. Weitere Informationen erhalten Sie von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Impfstoffen muss Bexsero an einer separaten Injektionsstelle verabreicht werden.

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal fordert Sie möglicherweise auf, Ihrem Kind zum Zeitpunkt der Impfung mit Bexsero und in der Zeit danach ein Arzneimittel zu verabreichen, das Fieber senkt. Dies hilft, einige Nebenwirkungen von Bexsero abzumildern.



## **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Verabreichung von Bexsero Ihren Arzt um Rat. Ihr Arzt empfiehlt Ihnen möglicherweise dennoch die Impfung mit Bexsero, wenn bei Ihnen das Risiko einer Meningokokkeninfektion besteht.

## **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Bexsero hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach einer Impfung mit Bexsero können sich jedoch möglicherweise einige der unter Abschnitt 4, „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“, genannten Nebenwirkungen vorübergehend auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen auswirken.

## **Bexsero enthält Natriumchlorid**

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **3. Wie ist BEXSERO anzuwenden?**

Bexsero (0,5 ml) wird Ihnen oder Ihrem Kind von einem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal verabreicht. Der Impfstoff wird in einen Muskel injiziert, bei Säuglingen meist in den Oberschenkel, bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen in den Oberarm.

Beachten Sie die Anweisungen Ihres Arztes oder des medizinischen Fachpersonals, damit Sie oder Ihr Kind die Impfserie vollständig abschließen.

#### **Säuglinge im Alter von bis zu 5 Monaten zum Zeitpunkt der ersten Dosis**

Ihr Kind erhält eine anfängliche Impfserie mit zwei oder drei Injektionen, gefolgt von einer zusätzlichen Injektion (Auffrischimpfung).

- Wenn die anfängliche Impfserie mit drei Dosen verabreicht wird, ist die erste Injektion frühestens im Alter von 2 Monaten zu verabreichen; zwischen den Injektionen muss ein Abstand von mindestens 1 Monat eingehalten werden.
- Wenn die anfängliche Impfserie mit zwei Dosen verabreicht wird, ist die erste Injektion frühestens im Alter von 3 Monaten zu verabreichen; zwischen den Injektionen muss ein Abstand von mindestens 2 Monaten eingehalten werden.
- Eine Auffrischimpfung wird im Alter von 12 bis 15 Monaten im Abstand von mindestens 6 Monaten nach der letzten Injektion der anfänglichen Impfserie verabreicht. Im Fall einer Verzögerung sollte die Auffrischimpfung spätestens im Alter von 24 Monaten verabreicht werden.

#### **Säuglinge im Alter von 6 bis 11 Monaten zum Zeitpunkt der ersten Dosis**

Säuglinge im Alter von 6 bis 11 Monaten erhalten zwei Injektionen, gefolgt von einer zusätzlichen Injektion (Auffrischimpfung).

- Zwischen den Injektionen muss ein Abstand von mindestens 2 Monaten eingehalten werden.
- Eine Auffrischimpfung wird im zweiten Lebensjahr im Abstand von mindestens 2 Monaten nach der zweiten Injektion verabreicht.

#### **Kinder im Alter von 12 bis 23 Monaten zum Zeitpunkt der ersten Dosis**

Kinder im Alter von 12 bis 23 Monaten erhalten zwei Injektionen, gefolgt von einer zusätzlichen Injektion (Auffrischimpfung).

- Zwischen den Injektionen muss ein Abstand von mindestens 2 Monaten eingehalten werden.
- Eine Auffrischimpfung wird im Abstand von 12 bis 23 Monaten nach der zweiten Injektion verabreicht.

### **Kinder im Alter von 2 bis 10 Jahren zum Zeitpunkt der ersten Dosis**

Kinder im Alter von 2 bis 10 Jahren erhalten zwei Injektionen.

- Zwischen den Injektionen muss ein Abstand von mindestens 1 Monat eingehalten werden. Ihr Kind erhält möglicherweise eine zusätzliche Injektion (Auffrischimpfung).

### **Jugendliche ab 11 Jahren zum Zeitpunkt der ersten Dosis und Erwachsene**

Jugendliche (ab 11 Jahren) und Erwachsene erhalten zwei Injektionen.

- Zwischen den Injektionen muss ein Abstand von mindestens 1 Monat eingehalten werden. Sie erhalten möglicherweise eine zusätzliche Injektion (Auffrischimpfung).

### **Erwachsene über 50 Jahren**

Für Erwachsene über 50 Jahren liegen keine Daten vor. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, ob es für Sie von Vorteil ist, Bexsero zu erhalten.

Wenn Sie weitere Fragen zu Bexsero haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Impfstoffe kann auch dieser Impfstoff Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn Bexsero Ihnen oder Ihrem Kind verabreicht wird, können die folgenden, sehr häufigen Nebenwirkungen (bei mehr als 1 von 10 Geimpften) auftreten (in allen Altersgruppen berichtet):

- Schmerzen/Druckschmerzen an der Injektionsstelle, Hautrötung an der Injektionsstelle, Hautschwellung an der Injektionsstelle, Hautverhärtung an der Injektionsstelle.

Nach der Verabreichung dieses Impfstoffes können außerdem die nachfolgenden Nebenwirkungen auftreten.

### **Säuglinge und Kinder (bis zum Alter von 10 Jahren)**

**Sehr häufig** (können mehr als 1 von 10 Geimpften betreffen)

- Fieber ( $\geq 38$  °C)
- Appetitlosigkeit
- Druckschmerzen oder leichte Schmerzen an der Injektionsstelle (einschließlich erhebliche Druckschmerzen an der Injektionsstelle, durch die das Kind zu schreien/weinen beginnt, wenn die geimpfte Extremität bewegt wird)
- Gelenkschmerzen
- Hautausschlag (Kinder von 12 bis 23 Monaten) (gelegentlich nach Auffrischimpfung)
- Schläfrigkeit
- Reizbarkeit
- Ungewöhnliches Schreien/Weinen
- Erbrechen
- Durchfall
- Kopfschmerzen

**Häufig** (können bis zu 1 von 10 Geimpften betreffen)

- Hautausschlag (bei Säuglingen und Kindern von 2 bis 10 Jahren)

**Gelegentlich** (können bis zu 1 von 100 Geimpften betreffen)

- Hohes Fieber ( $\geq 40$  °C)
- Krampfanfälle (einschließlich Fieberkrämpfe)
- Erbrechen (nach Auffrischimpfung)
- Trockene Haut
- Blässe (selten nach Auffrischimpfung)

**Selten** (können bis zu 1 von 1.000 Geimpften betreffen)

- Kawasaki-Syndrom mit Symptomen wie Fieber über einen Zeitraum von mehr als fünf Tagen, verbunden mit einem Hautausschlag am Rumpf, manchmal gefolgt von einer Schuppung der Haut an Händen und Fingern, vergrößerte Lymphknoten am Hals, Rötung der Augen, der Lippen, des Rachens und der Zunge
- Juckender Hautausschlag, Hautausschlag

### **Jugendliche (ab 11 Jahren) und Erwachsene**

**Sehr häufig** (können mehr als 1 von 10 Geimpften betreffen)

- Schmerzen an der Injektionsstelle mit daraus folgendem Unvermögen, alltägliche Aktivitäten auszuüben
- Muskel- und Gelenkschmerzen
- Übelkeit
- Allgemeines Unwohlsein
- Kopfschmerzen

Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung beobachtet wurden, umfassen:

Allergische Reaktionen, möglicherweise einhergehend mit ausgeprägter Schwellung der Lippen, des Mundes und des Rachens (was zu Schluckbeschwerden führen kann), Atembeschwerden mit Keuchen oder Husten, Hautausschlag, Bewusstseinsverlust und sehr niedrigem Blutdruck.

Kollaps (plötzliche Muskeler schlaffung), geringere Ansprechbarkeit als gewöhnlich oder Wahrnehmungseinschränkung, sowie Blässe oder bläuliche Verfärbung der Haut bei jungen Kindern. Schwäche oder Bewusstlosigkeit.

Fieber (bei Jugendlichen ab 11 Jahren und Erwachsenen).

Reaktionen an der Injektionsstelle wie ausgedehnte Schwellung der Extremität, an der die Impfung vorgenommen wurde; Bläschen an der oder um die Injektionsstelle herum und Knötchen an der Injektionsstelle, die mehr als einen Monat bestehen bleiben können.

Vereinzelt wurde kurz nach der Impfung über Nackensteifheit oder eine unangenehme Lichtempfindlichkeit (Photophobie) berichtet, die auf eine Reizung der Hirnhäute hinweisen; diese Symptome waren mild ausgeprägt und vorübergehender Natur.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist BEXSERO aufzubewahren?**

Bewahren Sie diesen Impfstoff für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen diesen Impfstoff nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C). Nicht einfrieren.  
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Bexsero enthält

Eine Dosis (0,5 ml) enthält:

Wirkstoffe:

Rekombinantes NHBA-Fusionsprotein <sup>1,2,3</sup> von <i>Neisseria meningitidis</i> der Gruppe B	50 Mikrogramm
Rekombinantes NadA-Protein <sup>1,2,3</sup> von <i>Neisseria meningitidis</i> der Gruppe B	50 Mikrogramm
Rekombinantes fHbp-Fusionsprotein <sup>1,2,3</sup> von <i>Neisseria meningitidis</i> der Gruppe B	50 Mikrogramm
Vesikel der äußeren Membran (Outer Membrane Vesicle, OMV) von <i>Neisseria meningitidis</i> der Gruppe B, Stamm NZ98/254, gemessen als Menge des Gesamtproteins mit PorA P1.4 <sup>2</sup>	25 Mikrogramm

<sup>1</sup> in *E. coli*-Zellen mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt

<sup>2</sup> an Aluminiumhydroxid (0,5 mg Al<sup>3+</sup>) adsorbiert.

<sup>3</sup> NHBA (Neisseria-Heparin-bindendes Antigen), NadA (Neisseria-Adhäsion A), fHbp (Faktor-H-bindendes Protein)

Sonstige Bestandteile:

Natriumchlorid, Histidin, Saccharose und Wasser für Injektionszwecke (weitere Informationen zu Natrium und Latex, siehe Abschnitt 2).

### Wie Bexsero aussieht und Inhalt der Packung

Bexsero ist eine Injektionssuspension in einer Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit Stopfen (Typ-I-Brombutylgummi) und Verschlusskappe (Typ-I- oder Typ-II-Gummi) mit oder ohne Kanülen/Nadeln.

Packungen mit 1 oder 10 Spritzen.

Die Suspension ist eine weiße, opaleszente Flüssigkeit.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### Pharmazeutischer Unternehmer

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

### Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

ГлаксoСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 2 22 00 11 11  
cz.info@gsk.com

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36-1-2255300

**Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd  
Tel: + 356 21 238131

**Deutschland**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Tel.: +49 (0)89 36044 8701  
de.impfservice@gsk.com

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)30 69 38 100  
nlinfo@gsk.com

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: +372 667 6900  
estonia@gsk.com

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM.JJJJ.**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

---

**Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

Beim Lagern kann sich eine feine, cremefarbene Ablagerung in der Fertigspritze mit der Suspension bilden.

Die Fertigspritze vor Gebrauch gut schütteln, bis eine homogene Suspension entstanden ist.

Den Impfstoff vor der Verabreichung auf sichtbare Schwebstoffe und Verfärbungen überprüfen. Werden Schwebstoffe und/oder Verfärbungen festgestellt, den Impfstoff nicht verabreichen. Falls zwei unterschiedlich lange Kanülen/Nadeln in der Packung enthalten sind, ist die für die intramuskuläre Verabreichung geeignete Kanüle/Nadel auszuwählen.

Nicht einfrieren.

Bexsero darf nicht mit anderen Impfstoffen in derselben Spritze gemischt werden.

Falls die gleichzeitige Verabreichung von anderen Impfstoffen erforderlich ist, müssen die Impfstoffe an separaten Injektionsstellen verabreicht werden.

Der Impfstoff darf nur intramuskulär injiziert werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.