

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Bexsero suspensjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest
Komponent Multiplu Meningokokkali Tilqima ta' grupp B (rDNA, komponent, adsorbit)

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Doża wahda (0.5 ml) fiha:

Proteina ta' fużjoni NHBA rikombinanti <i>Neisseria meningitidis</i> grupp B ^{1, 2, 3}	50 mikrogramma
Proteina NadA rikombinanti <i>Neisseria meningitidis</i> grupp B ^{1, 2, 3}	50 mikrogramma
Proteina ta' fużjoni fHbp rikombinanti <i>Neisseria meningitidis</i> grupp B ^{1, 2, 3}	50 mikrogramma
Vexxikuli tal-membrana ta' barra (OMV) minn <i>Neisseria meningitidis</i> grupp B razza NZ98/254 imkejla bħala ammont tal-proteina totali li fiha l-PorA P1.4 ²	25 mikrogramma

¹ prodott f'ċelluli *E. coli* permezz ta' teknoloġija ta' DNA rikombinanti

² adsorbit fuq aluminium hydroxide (0.5 mg Al³⁺)

³ NHBA (Neisseria Heparin Binding Antigen), NadA (Neisserial adhesin A), fHbp (factor H binding protein)

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Suspensjoni għall-injezzjoni.

Suspensjoni likwida opalexxenti bajda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Bexsero hu indikat għal tilqima attiva ta' individwi li jkollhom minn xahrejn 'il fuq kontra mard meningokokkali ikkawżat minn *Neisseria meningitidis* grupp B. L-impatt ta' mard invażiv fi gruppi differenti ta' età kif ukoll il-varjabilità ta' epidemjoloġija ta' antigeni għal razez ta' grupp B f'zoni ġeografici differenti għandhom jiġu kkunsidrati meta tingħata t-tilqima. Ara sezzjoni 5.1 għal informazzjoni dwar protezzjoni kontra razez speċifiċi ta' grupp B. L-użu ta' din it-tilqima għandu jkun skont ir-rakkomandazzjonijiet uffiċjali.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Tabella 1. Sommarju tal-pozoloġija

Età fl-ewwel doża	Tilqima Primarja	Intervalli bejn id-Doži Primarji	Booster
Trabi, bejn xahrejn sa 5 xhur ^a	Tliet doži, kull waħda ta' 0.5 ml	Mhux inqas minn xahar	Iva, doża waħda bejn età ta' 12 u 15-il xahar b'intervall ta' mill-inqas 6 xhur bejn is-serje primarja u d-doża booster ^{b, c}
Trabi, 3 xhur sa 5 xhur	Żewġ doži kull waħda ta' 0.5 ml	Mhux inqas minn xahrejn	
Trabi, 6 xhur sa 11-il xahar	Żewġ doži, kull waħda ta' 0.5 ml	Mhux inqas minn xahrejn	Iva, doża waħda fit-tieni sena tal-ħajja b'intervall ta' mill-inqas xahrejn bejn is-serje primarja u d-doża booster ^c
Tfal, 12-il xahar sa 23 xahar	Żewġ doži, kull waħda ta' 0.5 ml	Mhux inqas minn xahrejn	Iva, doża waħda b'intervall ta' 12-il xahar sa 23 xahar bejn is-serje primarja u d-doża booster ^c
Tfal, minn sentejn sa 10 snin	Żewġ doži, kull waħda ta' 0.5 ml	Mhux inqas minn xahar	Il-ħtieġa ma ġietx stabbilita ^d
Adolexxenti (minn 11-il sena 'l fuq) u adulti*	Żewġ doži, kull waħda ta' 0.5 ml	Mhux inqas minn xahar	Għandha tiġi kkunsidrata doża booster f'individwi f'riskju kontinwu ta' esponiment għal marda meningokokkali, abbażi ta' rakkomandazzjonijiet uffiċjali ^d

^a L-ewwel doża għandha tingħata mhux aktar kmieni minn meta t-tarbija jkollha xahrejn. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Bexsero fit-trabi ta' inqas minn 8 ġimgħat ma ġewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

^b F'każ ta' dewmien, il-booster m'għandux jingħata aktar tard minn età ta' 24 xahar.

^c Ara sezzjoni 5.1. Il-ħtieġa għal, u ż-żmien meta jingħataw doži booster addizzjonali ma ġewx determinati s'issa.

^d Ara sezzjoni 5.1.

* M'hemmx dejta għal adulti li jkollhom minn 50 sena 'l fuq.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Din it-tilqima tingħata permezz ta' injezzjoni profonda ġol-muskoli, preferibbilment fl-aspett anterolaterali tal-koxxa fi tfal zġħar jew fir-regjun tal-muskolu deltojde tal-parti ta' fuq tad-driegħ f'individwi li jkollhom iktar żmien.

Siti separati tal-injezzjoni jridu jintużaw jekk tingħata iktar minn tilqima waħda fl-istess hin.

It-tilqima m'għandhiex tiġi injettata ġol-vina, taht il-ġilda jew bejn is-saffi tal-ġilda, u m'għandhiex tithallat ma' tilqim ieħor fl-istess siringa.

Għal struzzjonijiet fuq l-immaniġġjar tat-tilqima qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Bhal fil-każ ta' tilqim iehor, l-ghoti ta' Bexsero ghandu jiġi pospost f'individwi li jbatu minn mard akut sever bid-deni. Madankollu, il-preżenza ta' infezzjoni żgħira, bhal riħ, m'għandhiex tirriżulta fil-posponiment tat-tilqima.

Tinjettax gol-vini/arterji.

Bhal fil-każ tat-tilqim kollu li jista' jiġi injettat, kura medika u superviżjoni adatta għandhom dejjem ikunu disponibbli fil-pront f'każ ta' avveniment anafilattiku wara l-ghoti tat-tilqima.

Reazzjonijiet relatati mal-ansjetà, li jinkludu reazzjonijiet vasovagali (sinkope), iperventilazzjoni jew reazzjonijiet relatati mal-istress jistgħu jseħħu b'rabta mat-tilqima bhala rispons psikoġeniku għall-injezzjoni bil-labra (ara sezzjoni 4.8). Hu importanti li jkun hemm proċeduri fis-seħħ biex jiġu evitati korrimenti minn hass hażin. Din it-tilqima m'għandhiex tinghata lil individwi bi tromboċitopenija jew bi kwalunkwe disturb fil-koagulazzjoni li jikkawża kontraindikazzjoni għal injezzjoni ġol-muskoli, ħlief jekk il-benefiċċju potenzjali jiżboq b'mod ċar ir-riskju tal-ghoti.

Bhal fil-każ ta' kwalunkwe tilqima, it-tilqima b'Bexsero tista' ma tipproteġix lill-persuni kollha li jirċevuha. Bexsero mhux mistenni li jipprovdi protezzjoni kontra r-razez kollha meningokokkali ta' grupp B li qed jiċċirkolaw (ara sezzjoni 5.1).

Bhal ma jiġri b'hafna tilqim, il-professjonisti fil-qasam tas-saħħa għandhom ikunu jafu li jista' jkun hemm zieda fit-temperatura tal-ġisem wara li tinghata tilqima lil trabi u tfal żgħar (li jkollhom inqas minn sentejn). L-ghoti profilattiku ta' mediċini kontra d-deni waqt it-tilqima u qrib wara li tinghata jista' jnaqqas l-inċidenza u l-intensità ta' reazzjonijiet bid-deni li jseħħu wara t-tilqima. Mediċina kontra d-deni għandha tinbeda skont il-linja gwida lokali fit-trabi u t-tfal żgħar (li jkollhom inqas minn sentejn).

Individwi b'indeboliment fir-rispons immuni, kemm minhabba l-użu ta' terapija immunosoppressiva, disturb ġenetiku, jew kawzi oħrajn, jaf ikollhom rispons imnaqqas bl-antikorpi għall-immunizzazzjoni attiva.

Id-dejta tal-immunoġenicità hija disponibbli f'individwi b'defiċjenzi tal-komplement, asplenja jew disfunzjoni tal-milsa (ara sezzjoni 5.1)

Individwi b'defiċjenzi fil-kompliment familjali (pereżempju, defiċjenzi ta' C3 jew C5) u individwi li jirċievu kuri li jinibixxu l-attivazzjoni tal-kompliment terminali (pereżempju, eculizumab) jinsabu f'riskju miżjud għal marda invażiva kkawżata minn *Neisseria meningitidis* grupp B, anki jekk dawn jiżviluppaw antikorpi wara tilqim b'Bexsero.

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' Bexsero f'individwi li jkollhom iktar minn 50 sena u dejta limitata f'pazjenti b'kundizzjonijiet mediċi kroniċi.

Ir-riskju potenzjali ta' qtugħ ta' nifs u l-htieġa ta' monitoraġġ respiratorju għal 48-72 siegħa għandu jiġi kkunsidrat meta tinghata s-serje primarja tat-tilqima lil trabi li jkunu twieldu hafna qabel iż-żmien (twieldu wara ≤ 28 ġimgħa ta' tqala) u b'mod partikulari għal dawk bi storja medika ta' immaturità respiratorja. Billi l-benefiċċju hu għoli f'dan il-grupp ta' trabi, it-tilqima m'għandhiex tinzamm milli tinghata jew tiġi ttardjata.

L-għatu tat-tarf tas-siringa jista' jkun fih latex magħmul minn gomma naturali. Ghalkemm ir-riskju li jiżviluppaw reazzjonijiet allergiċi hu żgħir hafna, il-professjonisti fil-qasam tas-saħħa għandhom jikkunsidraw il-benefiċċju-riskju qabel ma jagħtu din it-tilqima lil individwi bi storja medika magħrufa ta' sensittività eċċessiva għal-latex.

Kanamycin jintuża kmieni fil-proċess tal-manifattura u jitnehħa matul il-fażijiet ta' wara tal-manifattura. Jekk ikun preżenti, il-livelli ta' kanamycin fit-tilqima finali huma ta' inqas minn 0.01 ta' mikrogramma f'kull doża. L-użu sigur ta' Bexsero f'individwi sensittivi għal kanamycin ma ġiex stabbilit.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

L-użu ma' tilqim iehor

Bexsero jista' jinghata fl-istess hin ma' kwalunkwe minn dawn l-antigeni tat-tilqim, jew bhala tilqim monovalenti jew bhala tilqim ikkombinat: difterija, tetnu, pertussis aċellulari, *Haemophilus influenzae* tip b, poljomajelite inattivata, epatite B, konjugat pnevmokokkali eptavalenti, hosba, gattone, hosba Ġermaniza, u ġidri r-rih u konjugat tal-grupp C-CRM meningokokkali.

Studji kliniċi wrew li r-risponsi immuni ta' tilqim ta' rutina li ngħataw flimkien ma' ġewx affettwati mill-ġhotti fl-istess hin ta' Bexsero, fuq il-bażi tar-rati ta' risponsi li ma' kinux inferjuri għall-antikorpi meta mqabbla mat-tilqim ta' rutina mogħtija wahidhom. Ġew osservati riżultati inkonsistenti fl-istudji dwar ir-risponsi għal poljovirus inattivat ta' tip 2 u konjugat pnevmokokkali ta' serotip 6B u titers iktar baxxi għall-antigen ta' pertussis pertactin ġew ukoll osservati, iżda din id-dejta ma' tissuġġerixx interferenza klinikament sinifikanti.

Minhabba ż-żieda fir-riskju ta' deni, sensitività fis-sit tal-injezzjoni, tibdil fil-mod kif wiehed jiekol u irritabilità meta Bexsero ngħata flimkien mat-tilqim t'hawn fuq, tilqim separat għandu jġi kkunsidrat meta jkun possibbli. L-użu profilattiku ta' paracetamol inaqqas l-inċidenza u s-severità tad-denji mingħajr ma jaffettwa l-immunogeniċità jew ta' Bexsero jew tat-tilqim ta' rutina. L-effett ta' mediċini kontra d-denji, bl-eċċezzjoni ta' paracetamol, fuq ir-rispons immuni ma' ġiex studjat.

L-ġhotti fl-istess hin ta' Bexsero ma' tilqim hlied dawk imsemmija hawn fuq ma' ġiex studjat.

Meta jinghata fl-istess hin ma' tilqim iehor, Bexsero irid jinghata f'siti separati tal-injezzjoni (ara sezzjoni 4.2).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta bizzejjed disponibbli dwar tqaliet esposti.

Ir-riskju potenzjali għal nisa tqal mhuwiex magħruf. Madankollu, it-tilqima m'għandhiex tinzamm milli tinghata meta jkun hemm riskju ċar ta' esponiment għal infezzjoni meningokokkali.

Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' tossiċità tal-omm jew tal-fetu, u l-ebda effett fuq it-tqala, l-imġiba tal-omm, il-fertilità femminili, jew l-iżvilupp wara t-twelid fi studju li fih, f'niek nisa rċievew Bexsero f'doża ta' madwar 10 darbiet tad-doża ekwivalenti fil-bniedem ibbażat fuq il-piżijiet tal-ġisem.

Treddigh

Informazzjoni dwar is-sigurtà tat-tilqima lin-nisa u lit-tfal tagħhom waqt it-treddigh mhijiex disponibbli. Il-proporzjon tal-benefiċċju-riskju jrid jġi eżaminat qabel ma tittiehed id-deċiżjoni li tinghata t-tilqima waqt it-treddigh.

Ma' ġew osservati l-ebda reazzjonijiet avversi f'ommijiet f'niek li ngħataw it-tilqima jew fil-frieh tagħhom sad-29 jum tat-treddigh. Bexsero kien immunogeniku f'annimali ommijiet li ngħataw it-tilqima qabel it-treddigh, u ġew osservati antikorpi fil-frieh, iżda l-livelli ta' antikorpi fil-ħalib ma' ġewx stabbiliti.

Fertilità

M'hemmx dejta dwar il-fertilità fil-bnedmin.

Ma kien hemm l-ebda effett fuq il-fertilità femminili fi studji dwar l-annimali.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Bexsero m'ghandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, xi ftit mill-effetti msemmija taht sezzjoni 4.8 "Effetti mhux mixtieqa" jistgħu jaffettwaw temporanjament il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' Bexsero giet evalwata fi 17-il studju li kienu jinkludu 10 provi kliniċi kkontrollati li fihom il-partecipanti ntgħazlu b' mod każwali b' 10565 individwu (li kellhom minn xahrejn 'il fuq) li rċiew mill-inqas doża waħda ta' Bexsero. Fost dawk li rċiew Bexsero, 6837 kienu trabi u tfal (li kellhom inqas minn sentejn), 1051 kienu tfal (li kellhom età bejn sentejn u 10 snin) u 2677 kienu adolexxenti u adulti. Mill-individwi li rċiew is-serje primarja tat-trabi tat-tilqima ta' Bexsero, 3285 irċiew doża booster fit-tieni sena tal-ħajja.

Fit-trabi u t-tfal żgħar (li kellhom inqas minn sentejn) l-iktar reazzjonijiet avversi lokali u sistemici komuni osservati fil-provi kliniċi kienu sensitività u eritema fis-sit tal-injezzjoni, deni u irritabilità.

Fi studji kliniċi fit-trabi li ngħataw it-tilqima fl-età ta' 2, 4 u 6 xhur, id-deni ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) gie rrapportat minn 69% sa 79% tal-individwi meta Bexsero ngħata flimkien ma' tilqim ta' rutina (li kien fihom l-antigeni li ġejjin: konjugat pnevmokokkali 7-valenti, difterija, tetnu, pertussis aċellulari, epatitis B, poljomajelite inattivata u *Haemophilus influenzae* tip b) imqabbel ma' 44% sa 59% tal-individwi li rċiew it-tilqim ta' rutina waħdu. Rati oghla ta' użu ta' mediċini kontra d-deni ġew irrappurtati għal trabi li tlaqqmu b' Bexsero u tilqim ta' rutina. Meta Bexsero ngħata waħdu, il-frekwenza ta' deni kienet simili għal dik assoċjata ma' tilqim ta' rutina lit-trabi mogħtija matul il-provi kliniċi. Meta sehh id-deni, dan ġeneralment segwa tendenza li setgħet tiġi mbassra, bil-maġġoranza tal-każijiet fiequ sal-jum ta' wara t-tilqima.

Fl-adolexxenti u fl-adulti l-iktar reazzjonijiet avversi lokali u sistemici komuni osservati kienu wġiġh fis-sit tal-injezzjoni, telqa u wġiġh ta' ras.

Ma giet osservata l-ebda zieda fl-inċidenza jew fis-severità tar-reazzjonijiet avversi b'dozi sussegwenti tas-serje tat-tilqim.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi (wara t-tilqima primarja jew id-doża booster) ikkunsidrati li huma mill-inqas possibbilment relatati mat-tilqima, ġew ikkategorizzati skont il-frekwenza.

Il-frekwenzi huma definiti kif ġej:

Komuni ħafna: ($\geq 1/10$)

Komuni: ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)

Mhux komuni: ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$)

Rari: ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$)

Rari ħafna: ($< 1/10,000$)

Mhux magħruf: (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)

F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma pprezentati f'ordni ta' severità dejjem tonqos.

Flimkien mar-rapporti fil-provi kliniċi, rapporti minn madwar id-dinja kollha li saru b' mod volontarju dwar reazzjonijiet avversi li ġew riċevuti għal Bexsero minn meta tpoġġa fis-suq, huma inklużi fil-lista. Minħabba li dawn ir-reazzjonijiet huma rrapportati b' mod volontarju minn popolazzjoni ta' daqs incert, mhuwiex dejjem possibbli li ssir stima tal-frekwenza tagħhom b' mod affidabbli u għaldaqstant huma elenkati bil-frekwenza mhux magħrufa.

Trabi u tfal (li jkollhom sa 10 snin)

Disturbi fis-sistema immuni

Mhux magħrufa: reazzjonijiet allergiċi (li jinkludu reazzjonijiet anafilattiċi)

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

Komuni ħafna: disturbi fil-mod kif wiehed jiekol

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni ħafna: nġhas, biki mhux tas-soltu, uġiġħ ta' ras

Mhux komuni: aċċessjonijiet (li jinkludu aċċessjonijiet bid-deni)

Mhux magħrufa: episodju ipertoniku-iporisponsiv, irritazzjoni meningeali (sinjali ta' irritazzjoni meningeali, bħal għebusija tal-għonq jew fotofobija, ġew irrappurtati sporadikament ftit wara t-tilqima. Dawn is-sintomi kienu ta' natura ħafifa u tranzitorja)

Disturbi vaskulari

Mhux komuni: sfurija (rari wara l-booster)

Rari: Is-sindrome ta' Kawasaki

Disturbi gastro-intestinali

Komuni ħafna: dijarea, rimettar (mhux komuni wara l-booster)

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda

Komuni ħafna: raxx (tfal ta' età minn 12 sa 23 xahar) (mhux komuni wara l-booster)

Komuni: raxx (trabi u tfal ta' età minn sentejn sa 10 snin)

Mhux komuni: ekzema

Rari: urtikarja

Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi

Komuni ħafna: artralġija

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Komuni ħafna: deni ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), sensitività fis-sit tal-injezzjoni (li tinkludi sensitività severa fis-sit tal-injezzjoni definita bħala biki meta jiċċaqlaq ir-riġel/driegħ li jkun ġie injettat), eritema fis-sit tal-injezzjoni, nefħa fis-sit tal-injezzjoni, ebusija fis-sit tal-injezzjoni, irritabilità

Mhux komuni: deni ($\geq 40^{\circ}\text{C}$)

Mhux magħrufa: reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (inkluż nefħa estensiva tar-riġel/tad-driegħ ivvaċinat, infafet fi jew madwar is-sit tal-injezzjoni u n-nodulu tas-sit tal-injezzjoni li jistgħu jdumu għal aktar minn xahar)

Adolexxenti (li jkollhom minn 11-il sena 'l fuq) u adulti

Disturbi fis-sistema immuni

Mhux magħrufa: reazzjonijiet allergiċi (li jinkludu reazzjonijiet anafilattiċi)

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni ħafna: uġiġħ ta' ras

Mhux magħrufa: sinkope jew risponsi vasovagali għall-injezzjoni, irritazzjoni meningeali (sinjali ta' irritazzjoni meningeali, bħal għebusija tal-għonq jew fotofobija, ġew irrappurtati sporadikament ftit wara t-tilqima. Dawn is-sintomi kienu ta' natura ħafifa u tranzitorja)

Disturbi gastro-intestinali

Komuni ħafna: dardir

Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi

Komuni ħafna: mijalġija, artralġija

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Komuni hafna: uġiġh fis-sit tal-injezzjoni (li jinkludi wġiġh sever fis-sit tal-injezzjoni definit bhala li wiehed ma jkunx kapaċi jwettaq attività normali ta' kuljum), nefha fis-sit tal-injezzjoni, ebusija fis-sit tal-injezzjoni, eritema fis-sit tal-injezzjoni, telqa

Mhux maghrufa: deni, reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (inkluż nefha estensiva tar-riġel/tad-driegh ivvaċinat, infafet fi jew madwar is-sit tal-injezzjoni u n-nodulu tas-sit tal-injezzjoni li jistgħu jdumu għal aktar minn xahar)

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

Esperjenza ta' doża eċċessiva hi limitata. F'każ ta' doża eċċessiva, il-monitoraġġ tal-funzjonijiet vitali u kura sintomatika possibbli huma rakkomandati.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: tilqim meningokokkali, Kodiċi ATC: J07AH09

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Tilqima b' Bexsero hi intenzjonata biex tistimula l-produzzjoni ta' antikorpi batteriċidjali li jagħrfu l-antigeni tat-tilqima NHBA, NadA, fHbp, u PorA P1.4 (l-antigen immunodominanti preżenti fil-komponent OMV) u huma mistennija li jiproteġu kontra Mard Meningokokkali Invażiv (IMD). Billi dawn l-antigeni huma espressi b'mod varjabbli minn razez differenti, il-meningokokki li jesprimuhom f'livelli suffiċjenti huma suxxettibbli li jinqatlu mill-antikorpi li jiġu minħabba t-tilqima. Is-Sistema ta' Typing ta' Antigen Meningokokkali (MATS). (MATS) giet żviluppata biex tassocja profili ta' antigeni ta' razez differenti ta' batterji meningokokkali ta' grupp B mal-qtil tar-razez fl-assaġġ batteriċidjali fis-serum mal-komplement uman (hSBA). Stharriġ ta' madwar 1,000 izolat meningokokkali invażiv differenti ta' grupp B miġbura matul 2007-2008 f'5 pajjiżi Ewropew urew li, skont il-pajjiż tal-orijini, bejn 73% u 87% tal-izolati meningokokkali ta' grupp B kellhom il-profil ta' antigen MATS li suppost li ried ikun kopert mit-tilqima. B'kollox, 78% (limiti ta' kunfidenza ta' 95% minn 63-90%) ta' bejn wiehed u ieħor 1,000 razza kienu potenzjalment suxxettibbli għal antikorpi li jiġu minħabba t-tilqima.

Effikaċja klinika

L-effikaċja ta' Bexsero ma gietx evalwata permezz ta' studji kliniċi. L-effikaċja tat-tilqima giet stabbilita billi ntwerew ir-risponsi tal-induzzjoni tal-antikorpi batteriċidjali fis-serum għal kull wiehed mill-antigeni tat-tilqima (ara s-sezzjoni Immunogeniċit ).

Immunogeniċit 

Ir-risponsi tal-antikorpi batteriċidjali fis-serum għal kull wiehed mill-antigeni tat-tilqima NadA, fHbp, NHBA u PorA P1.4 ġew evalwati billi ntuża sett ta' erba' razez meningokokkali ta' referenza ta' grupp B. L-antikorpi batteriċidjali kontra dawn ir-razez tkejlu bl-Assaġġ Batteriċidjali fis-Serum billi ntuża s-serum uman bhala s-sors ta' komplement (hSBA). M'hemmx dejta disponibbli mill-iskedi tat-tilqim kollu bl-użu tar-razza ta' referenza għal NHBA.

Il-biċċa l-kbira tal-istudji dwar immunogeniċità primarja twettqu bhala provi kliniċi li fihom il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, ikkontrollati u multiċentriċi. L-immunogeniċità giet evalwata fit-trabi, tfal, adolexxenti u adulti.

Immunogenicità fit-trabi u tfal

Fi studji li saru fuq it-trabi, il-partecipanti rċievew tliet dozi ta' Bexsero jew meta kellhom xahrejn, 4 jew 6 xhur, jew xahrejn, 3 u 4 xhur u doża booster fit-tieni sena tal-ħajja tagħhom, u anki sa minn meta kellhom 12-il xahar. Inkisbu sera kemm qabel it-tilqima kif ukoll xahar wara t-tielet tilqima (ara Tabella 2) u xahar wara t-tilqima booster (ara Tabella 3). Fi studju ta' estensjoni, il-persistenza tar-rispons immuni ġiet evalwata sena wara d-doża booster (ara Tabella 3). Tfal li ma ġewx imlaqqma fil-passat irċievew ukoll żewġ dozi fit-tieni sena tal-ħajja, bil-persistenza tal-antikorpi li tkejt sena wara t-tieni doża (ara Tabella 4). L-immunogenicità wara żewġ dozi ġiet iddokumentata wkoll fi studju ieħor li sar fuq it-trabi li kellhom minn 6 xhur sa 8 xhur meta ġew irregistrati (ara Tabella 4). Ġiet evalwata skeda ta' żewġ dozi segwita minn booster fi trabi li kellhom minn 3 xhur sa 5 xhur fi studju kliniku.

Immunogenicità fi trabi li kellhom bejn xahrejn sa 5 xhur

Serje primarja ta' 3 dozi segwita minn booster

Ir-riżultati tal-immunogenicità wara xahar u wara li ngħataw tliet dozi ta' Bexsero, mogħtija meta t-tarbija kellha xahrejn, 3 xhur, 4 xhur u xahrejn, 4 xhur, u 6 xhur qed jintwerew fil-qosor f'Tabella 2. Ir-risponsi tal-antikorpi battericidjali xahar wara t-tielet tilqima kontra razez meningokokkali ta' referenza kienu għoljin kontra l-antigeni fHbp, NadA u PorA P1.4 fiż-żewġ skedi ta' tilqima b' Bexsero. Ir-risponsi battericidjali kontra l-antigen NHBA kienu wkoll għoljin fi trabi li tlaqqmu fl-iskeda meta kellhom xahrejn, 4, u 6 xhur, iżda dan l-antigen deher li kien inqas immunogeniku fl-iskeda ta' xahrejn, 3, u 4 xhur. Il-konsegwenzi klinici tal-immunogenicità mnaqqsa tal-antigen NHBA f'din l-iskeda mhumiex magħrufa.

Tabella 2. Risponsi tal-antikorpi battericidjali fis-serum, xahar wara t-tielet doża ta' Bexsero meta t-tarbija kellha xahrejn, 3 xhur, 4 xhur jew xahrejn, 4 xhur u 6 xhur

Antigen		Studju V72P13 xahrejn, 4 u 6 xhur	Studju V72P12 xahrejn, 3 u 4 xhur	Studju V72P16 xahrejn, 3 u 4 xhur
fHbp	% seropożittivi* (95% CI)	N=1149 100% (99-100)	N=273 99% (97-100)	N=170 100% (98-100)
	hSBA GMT** (95% CI)	91 (87-95)	82 (75-91)	101 (90-113)
NadA	% seropożittivi (95% CI)	N=1152 100% (99-100)	N=275 100% (99-100)	N=165 99% (97-100)
	hSBA GMT (95% CI)	635 (606-665)	325 (292-362)	396 (348-450)
PorA P1.4	% seropożittivi (95% CI)	N=1152 84% (82-86)	N=274 81% (76-86)	N=171 78% (71-84)
	hSBA GMT (95% CI)	14 (13-15)	11 (9.14-12)	10 (8.59-12)
NHBA	% seropożittivi (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)

* % seropożittivi = il-percentwali ta' individwi li kisbu hSBA ta' $\geq 1:5$.

** GMT = titer medju ġeometriku.

Dejta fuq persistenza tal-antikorpi battericidjali wara 8 xhur wara t-tilqima b' Bexsero meta t-tarbija kellha xahrejn, 3 xhur u 4 xhur, u 6 xhur wara t-tilqima b' Bexsero wara li t-tarbija kellha xahrejn, 4 xhur u 6 xhur (punt ta' żmien qabel il-booster) u dejta dwar il-booster wara r-raba' doża ta' Bexsero mogħti meta t-tarbija kellha 12-il xahar qed tintwera fil-qosor f'Tabella 3. Il-persistenza tar-rispons immuni sena wara d-doża booster qed tiġi pprezentata wkoll f'Tabella 3.

Tabella 3. Risponsi tal-antikorpi batteriċidjali fis-serum wara doża booster wara 12-il xahar wara serje primarja li nghatat meta t-tarbija kellha xahrejn, 3 xhur u 4 xhur jew xahrejn, 4 xhur u 6 xhur, u l-persistenza tal-antikorpi batteriċidjali sena wara d-doża booster

Antigen		xahrejn, 3 xhur, 4 xhur u 12-il xahar	xahrejn, 4 xhur, 6 xhur u 12-il xahar
fHbp	qabel il-booster* % seropozittivi** (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)
	xahar wara l-booster % seropozittivi (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=83 100% (96-100) 135 (108-170)	N=422 100% (99-100) 128 (118-139)
	12-il xahar wara l-booster % seropozittivi (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=299 62% (56-67) 6.5 (5.63-7.5)
NadA	qabel il-booster % seropozittivi (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=79 97% (91-100) 63 (49-83)	N=423 99% (97-100) 81 (74-89)
	xahar wara l-booster % seropozittivi (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=84 100% (96-100) 1558 (1262-1923)	N=421 100% (99-100) 1465 (1350-1590)
	12-il xahar wara l-booster % seropozittivi (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=298 97% (95-99) 81 (71-94)
PorA P1.4	qabel il-booster % seropozittivi (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)
	xahar wara l-booster % seropozittivi (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=86 97% (90-99) 47 (36-62)	N=424 95% (93-97) 35 (31-39)
	12-il xahar wara l-booster % seropozittivi (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=300 17% (13-22) 1.91 (1.7-2.15)
NHBA	qabel il-booster % seropozittivi (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)
	xahar wara l-booster % seropozittivi (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=67 76% (64-86) 12 (8.52-17)	N=100 98% (93-100) 42 (36-50)
	12-il xahar wara l-booster % seropozittivi (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=291 36% (31-42) 3.35 (2.88-3.9)

* il-punt ta' żmien qabel il-booster jirrappreżenta l-persistenza tal-antikorpi batteriċidjali 8 xhur wara t-tilqima b' Bexsero meta t-tarbija kellha xahrejn, 3 xhur u 4 xhur u 6 xhur wara t-tilqima b' Bexsero meta t-tarbija kellha xahrejn, 4 xhur u 6 xhur.

** % seropozittivi = il-percentwali ta' individwi li kisbu hSBA ta' $\geq 1:5$.

*** GMT = titer medju ġeometriku.

Tnaqqis fit-titers tal-antikorpi għal PorA P1.4 u antigeni ta' fHbp (li lahaq 9%-10% u 12%-20% tal-individwi b' hSBA ta' $\geq 1:5$, rispettivament) ġie osservat fi studju addizzjonali fi tfal li kellhom 4 snin li rċievew skeda ta' priming u boosters shiha bhala trabi. Fl-istess studju, ir-rispons għal doża addizzjonali kien indikattiv għal memorja immunologika, għax 81%-95% tal-individwi laħqu hSBA ta' $\geq 1:5$ għal PorA P1.4 u 97%-100% għal antigeni ta' fHbp wara tilqima addizzjonali. Is-sinifikat kliniku ta' din l-osservazzjoni u l-htieġa għal doži booster addizzjonali biex tinzamm immunità protettiva fuq tul ta' żmien ma ġietx stabbilita.

Serje primarja ta' żewġ doži segwita minn booster

L-immunogeniċità wara żewġ doži primarji (età ta' 3 xhur u nofs u 5 xhur) jew tliet doži primarji (età ta' xahrejn u nofs, 3 xhur u nofs u 5 xhur) ta' Bexsero segwita minn doża booster fi trabi li jibdwew tilqima bejn età ta' xahrejn u 5 xhur giet evalwata fi studju kliniku addizzjonali ta' fażi 3. Il-perċentwal ta' individwi seropożittivi (jiġifieri, li kisbu hSBA ta' mill-inqas 1:4) varja minn 44 % sa 100 % xahar wara t-tieni doża u minn 55 % sa 100 % xahar wara t-tielet doża. Xahar wara booster mogħtija 6 xhur wara l-aħħar doża, il-perċentwali ta' individwi seropożittivi varjaw minn 87 % għal 100 % għall-iskeda ta' żewġ doži u minn 83 % għal 100 % għall-iskeda ta' tliet doži.

Il-persistenza tal-antikorpi giet evalwata fi studju ta' estensjoni fi tfal li kellhom 3 sa 4 snin. Perċentwali komparabbli ta' individwi kienu seropożittivi sentejn sa 3 snin wara li jkunu tlaqqmu preċedement b'żewġ doži segwiti minn booster ta' Bexsero (li jvarjaw minn 35 % sa 91 %) jew tliet doži segwiti minn booster (li jvarjaw minn 36 % sa 84 %). Fl-istess studju, ir-rispons għal doża addizzjonali mogħtija minn sentejn sa 3 snin wara l-booster kien indikattiv tal-memorja immunoloġika kif murija minn rispons robust għall-antikorpi kontra l-antigeni ta' Bexsero kollha, li jvarja minn 81 % għal 100 % u minn 70 % għal 99 %, rispettivament. Dawn l-osservazzjonijiet huma konsistenti ma' priming adegwat fit-tfulija bikrija b'kemm is-serje primarja ta' żewġ doži kif ukoll ta' tliet doži segwiti minn booster ta' Bexsero.

Immunogeniċità fi trabi li jkollhom minn 6 sa 11-il sena u tfal minn 12 sa 23 xahar

L-immunogeniċità wara żewġ doži mogħtija f'intervall ta' xahrejn fi tfal li kellhom minn 6 xhur sa 23 xahar giet iddokumentata f'żewġ studji li r-rizultati tagħhom qed jintwerew fil-qosor f'Tabella 4. Kontra kull wieħed mill-antigeni tat-tilqima, ir-rati tas-serorispons u tal-hSBA GMTs kienu għoljin u simili wara serje ta' żewġ doži fi trabi li kellhom 6-8 xhur u tfal żgħar li kellhom 13-15 xahar. Dejta dwar il-persistenza tal-antikorpi sena wara ż-żewġ doži meta t-tarbija kellha 13 u 15-il xahar qed jintwerew ukoll f'Tabella 4.

Tabella 4. Risponsi tal-antikorpi batteriċidjali fis-serum wara t-tilqima b' Bexsero meta t-tarbija kellha 6 xhur u 8 xhur jew 13 u 15-il xahar u l-persistenza tal-antikorpi batteriċidjali sena wara ż-żewġ doži meta t-tarbija kellha 13 u 15-il xahar

Antigen		Medda ta' età	
		6 sa 11-il xahar	12 sa 23 xahar
		Età meta tinghata t-tilqima	
		6 u 8-il xahar	13 u 15-il xahar
fHbp	<u>xahar wara t-tieni doża</u> % seropożittivi* (95% CI) hSBA GMT** (95% CI)	N=23 100% (85-100) 250 (173-361)	N=163 100% (98-100) 271 (237-310)
	<u>12-il xahar wara t-tieni doża</u> % seropożittivi (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=68 74% (61-83) 14 (9.4-20)
NadA	<u>xahar wara t-tieni doża</u> % seropożittivi (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=23 100% (85-100) 534 (395-721)	N=164 100% (98-100) 599 (520-690)
	<u>12-il xahar wara t-tieni doża</u> % seropożittivi (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=68 97% (90-100) 70 (47-104)
PorA P1.4	<u>xahar wara t-tieni doża</u> % seropożittivi (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=22 95% (77-100) 27 (21-36)	N=164 100% (98-100) 43 (38-49)
	<u>12-il xahar wara t-tieni doża</u> % seropożittivi (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=68 18% (9-29) 1.65 (1.2-2.28)
NHBA	<u>xahar wara t-tieni doża</u> % seropożittivi (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=46 63% (48-77) 11 (7.07-16)
	<u>12-il xahar wara t-tieni doża</u> % seropożittivi (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=65 38% (27-51) 3.7 (2.15-6.35)

* % seropożittivi = il-perċentwali ta' individwi li kisbu hSBA ta' $\geq 1:4$ (fil-medda ta' età ta' 6 sa 11-il xahar) u hSBA ta' $\geq 1:5$ (fil-medda ta' età ta' 12 sa 23 xahar).

** GMT = titer medju ġeometriku.

Immunogeniċità fi tfal ta' bejn sentejn u 10 snin

L-immunogeniċità wara żewġ doži ta' Bexsero mogħtija xahar jew xahrejn bogħod minn xulxin fi tfal ta' bejn sentejn u 10 snin ġiet evalwata fi studju kliniku ta' fażi 3 inizjali u l-estensjoni tiegħu. Fl-istudju inizjali, li r-riżultati tiegħu huma miġbura fil-qosor f' Tabella 5, il-parteciċipanti rċievew żewġ doži ta' Bexsero xahrejn bogħod minn xulxin. Ir-rati tas-serorispons u tal-hSBA GMTs kienu għoljin wara l-iskeda ta' żewġ doži fi tfal kontra kull wiehed mill-antigens tat-tilqima (Tabella 5).

Tabella 5. Risponsi tal-antikorpi batteriċidjali fis-serum xahar wara t-tieni doża ta' Bexsero mogħtija lil tfal ta' bejn sentejn u 10 snin wara skeda ta' 0 xhur, xahrejn

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

* % seropożittivi = il-perċentwali ta' individwi li kisbu hSBA ta' $\geq 1:4$ (kontra r-razez ta' referenza għal antigeni fHbp, NadA, PorA P1.4) u hSBA $\geq 1:5$ (kontra r-razza ta' referenza għal antigen NHBA).

** GMT = titer medju ġeometriku.

Fl-istudju ta' estensjoni, li fih ingħataw zewġ doži ta' Bexsero xahar bogħod minn xulxin fi tfal mhux imlaqqmin, kien hemm perċentwali għoljin ta' individwi li kienu seropożittivi xahar wara t-tieni doża. Ġie evalwat ukoll rispons immuni kmieni wara l-ewwel doża. Il-perċentwali ta' individwi seropożittivi (jiġifieri, li kisbu hSBA ta' tal-inqas 1:4) fir-razez varjaw minn 46 % għal 95 % xahar wara l-ewwel doża u minn 69 % għal 100 % xahar wara t-tieni doża (Tabella 6).

Tabella 6. Risponsi tal antikorpi batteriċidjali fis serum xahar wara t-tieni doża ta' Bexsero mogħtija lil tfal li jkollhom senteġn sa 10 snin wara skeda ta' 0, xahar

Antigen		35 sa 47 xahar	4 sa 7 snin	8 sa 10 snin
fHbp	% seropożittivi* (95% CI)	N=98 100% (96.3-100)	N=54 98% (90.1-99.95)	N=34 100% (89.7-100)
	hSBA GMT** (95% CI)	107 (84-135)	76.62 (54-108)	52.32 (34-81)
NadA	% seropożittivi (95% CI)	N=98 100% (96.3-100)	N=54 100% (93.4-100)	N=34 100% (89.7-100)
	hSBA GMT (95% CI)	631 (503-792)	370.41 (264-519)	350.49 (228-540)
PorA P1.4	% seropożittivi (95% CI)	N=98 100% (96.3-100)	N=54 100% (93.4-100)	N=33 100% (89.4-100)
	hSBA GMT (95% CI)	34 (27-42)	30.99 (28-49)	30.75 (20-47)
NHBA	% seropożittivi (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)

* % seropożittivi = il-perċentwali ta' individwi li kisbu hSBA ta' $\geq 1:4$ (kontra r-razez ta' referenza għal antigeni fHbp, NadA, PorA P1.4) u hSBA $\geq 1:5$ (kontra r-razza ta' referenza għal antigen NHBA).

** GMT = titer medju ġeometriku.

L-istess studju ta' estensjoni evalwa wkoll il-persistenza tal-antikorpi u r-rispons għal doża booster fi tfal li rċievew is-serje primarja ta' żewġ doži f'età ta' 2-5 jew 6-10 snin. Wara 24-36 xahar, il-perċentwali ta' individwi seropożittivi (jiġifieri li kisbu hSBA ta' mill-inqas 1:4) naqsu, li varjaw bejn ir-razez minn 21 % sa 74 % fi tfal ta' età ta' 4-7 snin u minn 47 % sa 86 % fi tfal ta' età ta' 8-12-il sena. Ir-rispons għal doża booster mogħtija 24-36 xahar wara s-serje primarja kien indikattiv ta' memorja immunoloġika peress li l-perċentwali ta' individwi seropożittivi varjaw bejn ir-razez minn 93 % sa 100 % fi tfal ta' età ta' 4-7 snin u minn 96 % sa 100 % fi tfal ta' età ta' 8-12-il sena.

Immunogeniċità fl-adolexxenti (li kellhom minn 11-il sena 'l fuq) u adulti

L-adolexxenti rċievew żewġ doži ta' Bexsero b'intervall ta' xahar, xahrejn jew sitt xhur bejn id-doži; din id-dejta qed tintwera fil-qosor f'Tabelli 7 u 8.

Fi studji fuq l-adulti, inkisbet dejta wara żewġ doži ta' Bexsero b'intervall ta' xahar jew xahrejn bejn id-doži (ara Tabella 9).

L-iskedi tat-tilqima taż-żewġ doži mogħtija b'intervall ta' xahar jew xahrejn urew risponsi immuni simili kemm fl-adulti kif ukoll fl-adolexxenti. Risponsi simili ġew osservati wkoll għal adolexxenti li nġhataw żewġ doži ta' Bexsero b'intervall ta' sitt xhur.

Tabella 7. Risponsi tal-antikorp batteriċidjali fis-serum fl-adolexxenti xahar wara żewġ doži ta' Bexsero mogħtija skont skedi differenti ta' żewġ doži u l-persistenza ta' antikorp batteriċidjali minn 18 sa 23 xahar wara t-tieni doża

Antigen		0, 1 xhur	0, 2 xhur	0, 6 xhur
fHbp	Xahar wara t-tieni doża	N=638	N=319	N=86
	% seropożittivi* (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 xahar wara t-tieni doża	N=102	N=106	N=49
	% seropożittivi (95% CI)	82% (74-89)	81% (72-88)	84% (70-93)
	hSBA GMT (95% CI)	29 (20-42)	34 (24-49)	27 (16-45)
NadA	Xahar wara t-tieni doża	N=639	N=320	N=86
	% seropożittivi (95% CI)	100% (99-100)	99% (98-100)	99% (94-100)
	hSBA GMT (95% CI)	490 (455-528)	734 (653-825)	880 (675-1147)
	18-23 xahar wara t-tieni doża	N=102	N=106	N=49
	% seropożittivi (95% CI)	93% (86-97)	95% (89-98)	94% (83-99)
	hSBA GMT (95% CI)	40 (30-54)	43 (33-58)	65 (43-98)
PorA P1.4	Xahar wara t-tieni doża	N=639	N=319	N=86
	% seropożittivi (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 xahar wara t-tieni doża	N=102	N=106	N=49
	% seropożittivi (95% CI)	75% (65-83)	75% (66-83)	86% (73-94)
	hSBA GMT (95% CI)	17 (12-24)	19 (14-27)	27 (17-43)
NHBA	Xahar wara t-tieni doża	N=46	N=46	-
	% seropożittivi (95% CI)	100% (92-100)	100% (92-100)	-
	hSBA GMT (95% CI)	99 (76-129)	107 (82-140)	-

* % seropożittivi = il-perċentwali ta' individwi li kisbu hSBA ta' $\geq 1:4$.

** GMT = titer medju ġeometriku.

Fl-istudju fl-adolexxenti, ir-risponsi batteriċidjali wara żewġ doži ta' Bexsero ġew stratifikati skont il-linja bażi ta' hSBA ta' inqas minn 1:4 jew ekwivalenti għal, jew iktar minn 1:4. Rati tas-serorispons u perċentwali ta' individwi b'mill-inqas żieda ta' 4 darbjet fit-titer tal-hSBA mil-linja bażi sa xahar wara t-tieni doża ta' Bexsero qed jintwerew fil-qosor f'Tabella 8. Wara t-tliqima b' Bexsero, perċentwal għoli ta' individwi kienu seropożittiv u kisbu żieda ta' 4 darbjet fit-titers tal-hSBA indipendentement mill-istat ta' qabel it-tliqima.

Tabella 8. Perċentwali ta' adolexxenti b'serorispons u b'mill-inqas zieda ta' 4 darbiet fit-titers batteriċidjali sa xahar wara żewġ doži ta' Bexsero mogħtija skont skedi differenti ta' żewġ doži - stratifikati skont titers ta' qabel it-tilqima

Antigen			0, 1 xhur	0, 2 xhur	0, 6 xhur
fHbp	% seropozittivi* wara t-tieni doża (95% CI)	titer qabel it-tilqima <1:4	N=369 100% (98-100)	N=179 100% (98-100)	N=55 100% (94-100)
		titer qabel it-tilqima ≥1:4	N=269 100% (99-100)	N=140 100% (97-100)	N=31 100% (89-100)
	% zieda ta' 4 darbiet wara t-tieni doża (95% CI)	titer qabel it-tilqima <1:4	N=369 100% (98-100)	N=179 100% (98-100)	N=55 100% (94-100)
		titer qabel it-tilqima ≥1:4	N=268 90% (86-93)	N=140 86% (80-92)	N=31 90% (74-98)
NadA	% seropozittivi wara t-tieni doża (95% CI)	titer qabel it-tilqima <1:4	N=427 100% (99-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)
		titer qabel it-tilqima ≥1:4	N=212 100% (98-100)	N=109 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)
	% zieda ta' 4 darbiet wara t-tieni doża (95% CI)	titer qabel it-tilqima <1:4	N=426 99% (98-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)
		titer qabel it-tilqima ≥1:4	N=212 96% (93-98)	N=109 95% (90-98)	N=22 95% (77-100)
PorA P1.4	% seropozittivi wara t-tieni doża (95% CI)	titer qabel it-tilqima <1:4	N=427 100% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)
		titer qabel it-tilqima ≥1:4	N=212 100% (98-100)	N=111 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)
	% zieda ta' 4 darbiet wara t-tieni doża (95% CI)	titer qabel it-tilqima <1:4	N=426 99% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)
		titer qabel it-tilqima ≥1:4	N=211 81% (75-86)	N=111 77% (68-84)	N=22 82% (60-95)
NHBA	% seropozittivi wara t-tieni doża (95% CI)	titer qabel it-tilqima <1:4	N=2 100% (16-100)	N=9 100% (66-100)	-
		titer qabel it-tilqima ≥1:4	N=44 100% (92-100)	N=37 100% (91-100)	-
	% zieda ta' 4 darbiet wara t-tieni doża (95% CI)	titer qabel it-tilqima <1:4	N=2 100% (16-100)	N=9 89% (52-100)	-
		titer qabel it-tilqima ≥1:4	N=44 30% (17-45)	N=37 19% (8-35)	-

* % seropozittivi = il-perċentwali ta' individwi li kisbu hSBA ta' ≥1:4.

Dejta dwar il-persistenza tal-antikorpi għall-istudju fl-adolexxenti nkisbet fi studju ta' estensjoni ta' fażi 3. Madwar 7.5 snin wara s-serje primarja ta' żewġ doži, il-perċentwali ta' individwi b'hSBA ≥ 1:4 naqsu, li varjaw bejn ir-razez minn 29 % sa 84 %. Ir-rispons għal doża booster mogħtija 7.5 snin wara s-serje primarja kien indikattiv tal-memorja immunoloġika peress li l-perċentwali ta' individwi li laħqu hSBA ≥ 1:4 bejn ir-razez varjaw minn 93 % sa 100 %.

L-istess studju evalwa wkoll dejta dwar il-persistenza tal-antikorpi minn studju inizjali ta' fażi 3 addizzjonali fl-adolexxenti. Madwar 4 snin wara s-serje primarja ta' żewġ doži, il-perċentwali ta' individwi b'hSBA ≥ 1:5 ġeneralment naqsu minn medda bejn ir-razez ta' 68 % sa 100 % wara t-tieni doża għal medda bejn ir-razez ta' 9 % sa 84 %. Ir-rispons għal doża booster mogħtija 4 snin wara s-serje primarja kien indikattiv tal-memorja immunoloġika peress li l-perċentwali ta' individwi b'hSBA ≥ 1:5 varjaw bejn ir-razez minn 92 % sa 100 %.

Tabella 9. Risponsi ta' antikorpi battericidjali fis-serum fl-adulti wara żewġ doži ta' Bexsero mogħtija skont skedi differenti ta' żewġ doži

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

* % seropożittivi = il-perċentwali ta' individwi li kisbu hSBA ta' $\geq 1:4$.

** GMT = titer medju ġeometriku.

Rispons battericidjali fis-serum għal antigen ta' NHBA ma ġiex evalwat.

Immunogeniċità f'popolazzjonijiet speċjali

Tfal u adolexxenti b'defiċjenzi tal-komplement, asplenja jew disfunzjoni tal-milsa

Fi studju kliniku tat-tielet fażi, tfal u adolexxenti minn 2 sa 17-il sena b'defiċjenzi tal-komplement (40), b'asplenja jew b'disfunzjoni tal-milsa (107) u individwi b'saħħithom imqabblin skont l-età (85) irċevew żewġ doži ta' Bexsero b'intervall ta' xahrejn bejniethom. Wara li għadda xahar mill-kors ta' tilqim ta' żewġ doži, il-perċentwal ta' individwi b'hSBA $\geq 1:5$ f'individwi b'defiċjenzi tal-komplement u asplenja jew disfunzjoni tal-milsa kienu 87% u 97% għall-antigen fHbp, 95% u 100% għall-antigen NadA, 68% u 86% għall-antigen PorA P1.4, 73% u 94% għall-antigen NHBA, rispettivament, u dan jindika reazzjoni immuni f'dawn l-individwi immunokompromessi. Il-perċentwali ta' individwi b'saħħithom b'hSBA $\geq 1:5$ kienu 98% għall-antigen fHbp, 99% għall-antigen NadA, 83% għall-antigen PorA P1.4, u 99% għall-antigen NHBA.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini iddifferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'Bexsero f'wiehed jew iktar settijiet tal-popolazzjoni pedjatrika fil-prevenzjoni ta' mard meningokokkali kkawżat minn *Neisseria meningitidis* grupp B {ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku}.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Mhux applikabbli.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium chloride
Histidine
Sucrose
Ilma għall-injezzjonijiet

Għall-adsorbent ara sezzjoni 2.

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Tliet snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).
Tagħmlux fil-friza.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

0.5 ml ta' suspensjoni f'siringa mimlija għal-lest (ħġieġ ta' Tip I) b'tapp planger (lastku tal-bromobutyl ta' Tip I) u b'għatu protettiv tat-tarf (lastku ta' Tip I jew Tip II) bi jew mingħajr labar.

Daqsijiet tal-pakkett ta' siringa 1 jew 10 siringi. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

Meta tinħażen is-suspensjoni, jista' jiġi osservat depożitu fin ta' lewn abjad jagħti fil-griz fis-siringa mimlija għal-lest li jkun fiha s-suspensjoni.

Qabel l-użu, is-siringa mimlija għal-lest għandha titħawwad sew biex tiffurma suspensjoni omoġenja.

It-tilqima għandha tiġi eżaminata viżwalment għal xi frak jew tibdil fil-kulur qabel ma tingħata. F'każ li jiġi osservat kwalunkwe frak u/jew tibdil fl-aspett fiziku, tagħtix it-tilqima. Jekk jiġu pprovvuti żewġ labriet ta' tulijiet differenti fil-pakkett, aghzel il-labra adattata biex tiżgura għoti ġol-muskoli.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

GSK Vaccines S.r.l.,
Via Fiorentina 1,
53100 Siena,
L-Italja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/812/001
EU/1/12/812/002

EU/1/12/812/003
EU/1/12/812/004

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 14 ta' Jannar, 2013
Data ta 'l-aħħar tiġdid: 18 ta' Settembru 2017

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I) BIJOLOĠIKA(ĊI) ATTIVA(I)
U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI
GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA(I) BIJOLOĠIKA(ĊI) ATTIVA(I) U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanzi bijoloġiċi attivi (NHBA, NadA, fHbp):

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
L-Awstrija

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġika attiva (OMV):

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

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

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott:

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

- **Hruġ tal-lott uffiċjali**

Skont l-Artikolu 114 tad-Direttiva 2001/83/KE, il-hruġ tal-lott uffiċjali għandu jsir minn laboratorju tal-istat jew laboratorju ieħor li jiġi magħżul għal dak il-għan.

C. KONDIZZJONIJIET OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti Perjodiċi ta' Aġġornament dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza deskritti fil-Pjan tal-immaniġġar tar-riskju (RMP) ipprezentat

f'Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornamenti sussegwenti li kien hemm qbil dwarhom.

RMP aġġornat għandu jigi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Medicini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-beneficċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Bexsero suspensjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest
Tilqima Meningokokkali ta' Grupp B (rDNA, komponent, adsorbit)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Doża ta' 0.5 ml fiha:

Proteini rikombinanti ta' *Neisseria meningitidis* grupp B proteina ta' fużjoni 50/50/50 mikrogramma
NHBA/NadA/fHbp

Vexxikuli tal-membrana ta' barra (OMV) minn *Neisseria meningitidis* 25 mikrogramma
grupp B razza NZ98/254 imkejla bhala ammont tal-proteina totali li fiha
l-PorA P1.4

Adsorbit fuq aluminium hydroxide (0.5 mg Al³⁺).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: sodium chloride, histidine, sucrose, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Suspensjoni għall-injezzjoni (0.5 ml)

1 siringa mimlija għal-lest li fiha suspensjoni ta' 0.5 ml bil-labar

1 siringa mimlija għal-lest li fiha suspensjoni ta' 0.5 ml mingħajr labar

10 siringi mimlija għal-lest li kull waħda fiha suspensjoni ta' 0.5 ml bil-labar

10 siringi mimlija għal-lest li kull waħda fiha suspensjoni ta' 0.5 ml mingħajr labar

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-muskoli biss.

Ħawwad sew qabel l-użu.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg.
Tagħmlux fil-friza.
Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

GSK Vaccines S.r.l.,
Via Fiorentina 1,
53100 Siena,
L-Italja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Bexsero suspensjoni għall-injezzjoni
Tilqima meningokokkali B
Użu għal ġol-muskoli

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

1 doża (0.5 ml)

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: informazzjoni għall-utent

Bexsero suspensjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest Tilqima Meningokokkali ta' grupp B (rDNA, komponent, adsorbit)

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel inti jew it-tifel/tifla tiegħek tirċievu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew l-infermier tiegħek.
- Din it-tilqima għet mogħtija lilek jew lit-tifel/tifla tiegħek biss.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Bexsero u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel inti jew it-tifel/tifla tiegħek tirċievu Bexsero
3. Kif għandek tuża Bexsero
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Bexsero
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu BEXSERO u għalxiex jintuża

Bexsero hu Tilqima Meningokokkali ta' grupp B.

Bexsero fih erba' komponenti differenti minn wiċċ il-batterji *Neisseria meningitidis* grupp B.

Bexsero jingħata lil individwi li jkollhom minn xahrejn 'il fuq sabiex jgħin jipproteġi kontra mard ikkawżat mill-batterji ta' *Neisseria meningitidis* grupp B. Dawn il-batterji jistgħu jikkawżaw infezzjonijiet serji, u xi kultant ta' periklu għal hajja, bħal meningite (infjammazzjoni tal-kisja tal-moħħ u tal-sinla tad-dahar) u sepsis (avvelenament tad-demmm).

Din it-tilqima taħdem billi tistimula speċifikament lis-sistema tad-difiża naturali tal-gisem tal-persuna mlaqqma. Dan jirriżulta fi protezzjoni kontra l-marda.

2. X'għandek tkun taf qabel inti jew it-tifel/tifla tiegħek tirċievu BEXSERO

TUŻAX Bexsero:

- Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek intom allergiċi għas-sustanzi attivi jew għal xi sustanza oħra ta' din it-tilqima (elenkati fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-infermier tiegħek qabel ma inti jew it-tifel/tifla tiegħek tirċievu Bexsero:

- jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek għandkom infezzjoni severa b'deni qawwi. Jekk dan ikun il-każ, allura t-tilqima se tiġi posposta. Il-prezenza ta' infezzjoni żghira, bħal rih, m'għandhiex tirriżulta fil-posponiment tat-tilqima, iżda kellem lit-tabib jew l-infermier tiegħek l-ewwel.
- jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek għandkom emofilija jew kwalunkwe problema oħra li tista' ma thallix lid-demmm tiegħek jagħqad kif suppost, bħal kura b'mediċini li jraququ d-demmm (antikoagulanti). Kellem lit-tabib jew l-infermier tiegħek l-ewwel.
- jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tirċievu kura li timblokka l-parti tas-sistema immuni magħrufa bħala attivazzjoni tal-kompliment, bħal eculizumab. Anki jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek

tluqqamtu b' Bexsero, inti jew it-tifel/tifla tiegħek tibqgħu f'riskju mizjud ta' marda kkawzata mill-batterja *Neisseria meningitidis* ta' grupp B.

- jekk it-tarbija tiegħek twieldet b' mod prematur (qabel jew fit-28 gimgha tat-tqala), partikolarment jekk kellha diffikultajiet biex tiehu n-nifs. Fl-ewwel tlitt ijiem wara t-tilqim, jista' jkun aktar komuni li n-nifs jieqaf jew ikun irregolari għal hin qasir f' dawn it-trabi u jaf jehtiegu monitoraġġ speċjali.
- jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek għandkom allergija għall-antibijotiku kanamycin. Jekk ikun prezenti, il-livell ta' kanamycin fit-tilqima jkun baxx. Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek jista' jkollkom allergija għal kanamycin, kellem lit-tabib jew l-infermier tiegħek l-ewwel.

Hass hazin, ikun se jhossok hazin jew reazzjonijiet oħrajn relatati mal-istress, jistgħu jsejnhu bhala rispons għal kwalunkwe injezzjoni bil-labra. Għid lit-tabib jew l-infermier tiegħek jekk fil-passat kellek dan it-tip ta' reazzjoni.

Għid lit-tabib jew l-infermier tiegħek jekk taf li inti jew it-tifel/tifla tiegħek intom allergiċi għal-latex. L-għatu tat-tarf tas-siringa jista' jkun fih latex magħmul minn gomma naturali. Ir-riskju li tiżviluppa reazzjoni allergika hu żgħir hafna, iżda t-tabib jew l-infermier tiegħek jehtiegi li jkunu jafu dwar l-allergija tiegħek meta jiddeċiedu jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek għandkomx tircievu Bexsero.

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' Bexsero f'adulti li jkollhom iktar minn 50 sena. Hemm dejta limitata dwar l-użu ta' Bexsero f'pazjenti b'kundizzjonijiet mediċi kroniċi jew b'immunità mdgħajfa. Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek għandkom immunità mdgħajfa (pereżempju, minhabba l-użu ta' mediċini immunosoppressivi, jew infezzjoni bl-HIV, jew difetti ereditarji tas-sistema tad-difiża naturali tal-ġisem), hu possibbli li l-effikaċja ta' Bexsero tista' titnaqqas.

Bhal fil-każ ta' kwalunkwe tilqima, Bexsero jista' ma jipproteġix b' mod shiħ lil dawk kollha li jitlaqqmu.

Mediċini oħra u Bexsero

Għid lit-tabib jew l-infermier tiegħek jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek qegħdin tiehdu, hadtu dan l-aħħar jew tistgħu tiehu xi mediċina oħra, jew irċivejtu kwalunkwe tilqima oħra dan l-aħħar.

Bexsero jista' jingħata fl-istess hin flimkien mal-komponenti tat-tilqima li ġejjin: difterija, tetnu, sogħla konvulżiva (pertussis), *Haemophilus influenzae* tip b, poljo, epatite B, pnemokokkus, hosba, gattone, hosba Ġermaniża, gidri r-riħ u meningokokkus C. Kellem lit-tabib jew l-infermier tiegħek għal aktar informazzjoni.

Meta jingħata fl-istess hin ma' tilqim ieħor, Bexsero jrid jingħata f'siti separati tal-injezzjoni.

It-tabib jew l-infermier tiegħek jista' jistaqsik biex tagħti lit-tifel/tifla tiegħek mediċini li jnaqqsu d-deni fil-hin u wara li jkun ingħata Bexsero. Dan se jgħin biex inaqqas xi whud mill-effetti sekondarji ta' Bexsero.

Tqala u treddiġh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel jingħata Bexsero. It-tabib tiegħek xorta jista' jirrakkomanda li inti tircievi Bexsero jekk tkun f'riskju ta' esponiment għal infezzjoni meningokokkali.

Sewqan u thaddim ta' magni

Bexsero m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u tuża l-magni. Madankollu, xi ftit mill-effetti msemmija taht sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli" jistgħu jaffettwaw temporanjament il-hila biex issuq jew tuża l-magni.

Bexsero fih sodium chloride

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment huwa 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tuża BEXSERO

Bexsero (0.5 ml) se jingħata lilek jew lit-tifel/tifla tiegħek minn tabib jew infermier. Se jiġi injettat go muskolu, normalment fil-koxxa fit-trabi jew fil-parti ta' fuq tad-driegħ fit-tfal, adolexxenti u adulti.

Huwa importanti li ssegwi l-istruzzjonijiet mit-tabib jew l-infermier biex b'hekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tlestu l-kors ta' injezzjonijiet.

Trabi sa 5 xhur meta tingħata l-ewwel doża

It-tifel/tifla tiegħek għandhom jirċievu kors inizjali ta' żewġ jew tliet injezzjonijiet tat-tilqima segwit minn injezzjoni addizzjonali (booster).

- L-ewwel injezzjoni għandha tingħata mhux qabel minn meta t-tarbija jkollha xahrejn jekk jingħataw tliet dozi inizjali; l-intervall bejn l-injezzjonijiet għandu jkun mill-inqas xahar.
- L-ewwel injezzjoni għandha tingħata mhux qabel minn meta t-tarbija jkollha 3 xhur jekk jingħataw żewġ dozi inizjali; l-intervall bejn l-injezzjonijiet għandu jkun mill-inqas xahrejn.
- Booster se tingħata bejn l-età ta' 12-il xahar u 15-il xahar wara intervall ta' mill-inqas 6 xhur mill-aħħar injezzjoni tal-kors inizjali. F'każ ta' dewmien, il-booster m'għandux jingħata aktar tard minn 24 xahar.

Trabi bejn 6 xhur sa 11-il xahar meta tingħata l-ewwel doża

Trabi li jkollhom minn 6 xhur sa 11-il xahar għandhom jirċievu żewġ injezzjonijiet tat-tilqima segwiti minn injezzjoni addizzjonali (booster).

- L-intervall bejn kull injezzjoni għandu jkun ta' mill-inqas xahrejn.
- Booster se tingħata fit-tieni sena tal-ħajja wara intervall ta' mill-inqas xahrejn mit-tieni injezzjoni.

Tfal li jkollhom minn 12-il xahar sa 23 xahar meta tingħata l-ewwel doża

Tfal li jkollhom minn 12-il xahar sa 23 xahar għandhom jirċievu żewġ injezzjonijiet tat-tilqima segwiti minn injezzjoni addizzjonali (booster).

- L-intervall bejn kull injezzjoni għandu jkun ta' mill-inqas xahrejn
- Booster se tingħata wara intervall ta' 12-il xahar sa 23 xahar mit-tieni injezzjoni.

Tfal li jkollhom minn sentejn sa 10 snin meta tingħata l-ewwel doża

Tfal li jkollhom minn sentejn sa 10 snin għandhom jirċievu żewġ injezzjonijiet tat-tilqima.

- L-intervall bejn kull injezzjoni għandu jkun ta' mill-inqas xahar.

It-tifel/tifla tiegħek jistgħu jirċievu injezzjoni addizzjonali (booster).

Adolexxenti u adulti li jkollhom minn 11-il sena 'l fuq meta tingħata l-ewwel doża

Adolexxenti (li jkollhom minn 11-il sena 'l fuq) u adulti għandhom jirċievu żewġ injezzjonijiet tat-tilqima.

- L-intervall bejn kull injezzjoni għandu jkun ta' mill-inqas xahar.

Inti tista' tirċievi injezzjoni addizzjonali (booster).

Adulti li jkollhom iktar minn 50 sena

M'hemmx dejta għal adulti li jkollhom minn 50 sena 'l fuq. Staqsi lit-tabib tiegħek għal parir dwar jekk hux ta' benefiċċju għalik li tirċievi Bexsero.

Jekk ikollok aktar mistoqsijiet dwar Bexsero, staqsi lit-tabib jew l-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull tilqima oħra, din it-tilqima tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Meta Bexsero jingħata lilek jew lit-tifel/tifla tiegħek, l-effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni) li inti jew it-tifel/tifla tiegħek jista' jkollkom (irrapportati fill-grupp kollha ta' età) huma:

- uġiġh/sensittività fis-sit tal-injezzjoni, hmura tal-ġilda fis-sit tal-injezzjoni, nefha tal-ġilda fis-sit tal-injezzjoni, ebusija tal-ġilda fis-sit tal-injezzjoni.

L-effetti sekondarji li ġejjin jistgħu jsehħu wkoll wara li tirċievi din it-tilqima.

Trabi u tfal (li jkollhom sa 10 snin)

Komuni hafna (dawn jistgħu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- deni ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
- telf ta' aptit
- sensittività jew skumdità fis-sit tal-injezzjoni (li tinkludi sensittività severa fis-sit tal-injezzjoni li tirriżulta f'biki meta t-tfal iċaqilqu r-riġel/driegħ li jkun ġie injettat)
- uġiġh fil-ġogi
- raxx tal-ġilda (tfal ta' età minn 12 sa 23 xahar) (mhux komuni wara l-booster)
- nġhas
- thossok irritabbli
- biki mhux tas-soltu
- rimettar
- dijarea
- uġiġh ta' ras

Komuni (dawn jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10 persuni)

- raxx tal-ġilda (trabi u tfal ta' età minn sentejn sa 10 snin)

Mhux komuni (dawn jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

- deni qawwi ($\geq 40^{\circ}\text{C}$)
- aċċessjonijiet (li jinkludu aċċessjonijiet bid-deni)
- rimettar (wara l-booster)
- ġilda xotta
- sfurija (rari wara l-booster)

Rari (dawn jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 persuna)

- Il-marda ta' Kawasaki li tista' tinkludi sintomi bħal deni li jdum aktar minn hamest ijiem, assoċjat ma' raxx tal-ġilda fuq it-tronk tal-ġisem, u xi kultant segwit minn tqaxxir tal-ġilda fuq l-idejn u s-swaba', glandoli minfuħin fl-ghonq, għajnejn, xufftejn, gerżuma u lsien homor
- Raxx bil-hakk, raxx tal-ġilda

Adolexxenti (li jkollhom minn 11-il sena 'l fuq) u adulti

Komuni hafna (dawn jistgħu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- uġiġh fis-sit tal-injezzjoni li jirriżulta f'inabilità li twettaq attivitajiet normali ta' kuljum
- uġiġh fil-muskoli u fil-ġogi
- dardir
- thossok m'intix tajjeb/tajba b'mod ġenerali
- uġiġh ta' ras

Effetti sekondarji li ġew irrapportati matul l-użu wara t-tqegħid fis-suq jinkludu:

Reazzjonijiet allergiċi li jistgħu jinkludu nefha severa tax-xufftejn, halq, gerżuma (li tista' tikkawża diffikultà biex tibra'), diffikultà biex tieħu n-nifs bi tharhir jew sogħla, raxx, tintilef minn sensik u pressjoni tad-demm baxxa hafna.

Kollass (il-muskolu jitpawpaħ f'daqqa), inqas risponsiv mis-soltu jew nuqqas ta' sensibilizzazzjoni, u pallidità jew telf tal-kulur tal-ġilda li jagħti fl-ikħal fit-tfal żgħar .

Ikun se jhossok hażin jew fil-fatt ihossok hażin.

Deni (adolexxenti minn 11-il sena u adulti).

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni bħal nefha estensiva tar-rigel/tad-driegħ ivvaċċinat, infafet fi jew madwar is-sit tal-injezzjoni u għoqda iebsa fis-sit tal-injezzjoni (li jistgħu jdumu għal aktar minn xahar).

Ebusija tal-ġhonq jew sensitività skomda għad-dawl (fotofobija), li jindikaw irritazzjoni meningiċi, ġew irrapporati sporadikament ftit wara t-tilqima, dawn is-sintomi kienu ta' natura hafifa u tranzitorja.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhux elenkat f'dan il-fulett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen BEXSERO

Żomm din it-tilqima fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din it-tilqima wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi friġġ (2°C – 8°C). Tagħmlux fil-friza.

Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lit-tabib jew l-infermier tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Bexsero

Doża wahda (0.5 ml) fiha:

Sustanzi attivi:

Proteina ta' fużjoni NHBA rikombinanti ta' <i>Neisseria meningitidis</i> grupp B ^{1, 2, 3}	50 mikrogramma
Proteina NadA rikombinanti ta' <i>Neisseria meningitidis</i> grupp B ^{1, 2, 3}	50 mikrogramma
Proteina ta' fużjoni fHbp rikombinanti ta' <i>Neisseria meningitidis</i> grupp B ^{1, 2, 3}	50 mikrogramma
Vexxikuli tal-membrana ta' barra (OMV) minn <i>Neisseria meningitidis</i> grupp B razza NZ98/254 imkejla bħala ammont tal-proteina totali li fiha l-PorA P1.4 ²	25 mikrogramma

¹ prodott f'celluli *E. coli* permezz ta' teknoloġija ta' DNA rikombinanti

² adsorbit fuq aluminium hydroxide (0.5 mg Al³⁺)

³ NHBA (Neisseria Heparin Binding Antigen), NadA (Neisserial adhesin A), fHbp (factor H binding protein)

Is-sustanzi l-oħra huma:

Sodium chloride, histidine, sucrose u ilma għall-injezzjonijiet (ara sezzjoni 2 għal aktar informazzjoni fuq sodium u latex).

Kif jidher Bexsero u l-kontenut tal-pakkett

Bexsero hu suspensjoni f'siringa mimlija għal-lest (hgieg ta' Tip I) b'tapp planger (lastku tal-bromobutyl ta' Tip I) u b'ghatu protettiv tat-tarf (lastku ta' Tip I jew Tip II) bi jew minghajr labar.

Daqsijiet tal-pakkett ta' 1 jew 10 siringi.
Is-suspensjoni hi likwidu opalexxenti abjad.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

GSK Vaccines S.r.l.
Via Fiorentina 1
53100 Siena
L-Italja.

Manifattur:

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

ГлаксоСмитКлайн 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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

estonia@gsk.com

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: +39 (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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

firmapost@gsk.no

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:

Meta s-suspensjoni tinħazen, jista' jiġi osservat depożitu fin ta' lewn abjad jagħti fil-griz fis-siringa mimlija għal-lest li jkun fiha s-suspensjoni.

Qabel l-użu, is-siringa mimlija għal-lest għandha tithawwad sew biex tiffurma suspensjoni omogena.

It-tilqima għandha tiġi eżaminata vizwalment għal xi fraq jew tibdil fil-kulur qabel ma tingħata. F'każ li jiġi osservat kwalunkwe fraq u/jew tibdil fl-aspett fiżiku, tagħtix it-tilqima. Jekk jiġu pprovduti żewġ labriet ta' tulijiet differenti fil-pakkett, aghżel il-labra adattata biex tiżgura għoti ġol-muskoli.

Tagħmlux fil-friza.

Bexsero ma jridx jithallat ma' tilqim ieħor fl-istess siringa.

Jekk ikun hemm bżonn ta' għoti fl-istess hin ta' tilqim ieħor, it-tilqim irid jingħata f'siti separati tal-injezzjoni.

Irid ikun hemm kawtela biex jiġi żgurat li t-tilqima tingħata ġol-muskoli biss.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.