



## **ALLEGATO I**

### **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bexsero sospensione iniettabile in siringa preriempita  
Vaccino contro il meningococco di gruppo B (rDNA, componente, adsorbito)

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose (0,5 ml) contiene:

Proteina di fusione ricombinante NHBA di <i>Neisseria meningitidis</i> gruppo B <sup>1, 2, 3</sup>	50 microgrammi
Proteina ricombinante NadA di <i>Neisseria meningitidis</i> gruppo B <sup>1, 2, 3</sup>	50 microgrammi
Proteina di fusione ricombinante fHbp di <i>Neisseria meningitidis</i> gruppo B <sup>1, 2, 3</sup>	50 microgrammi
Vescicole della membrana esterna (OMV) di <i>Neisseria meningitidis</i> gruppo B ceppo NZ98/254 misurate come quantità di proteina totale contenente PorA P1.4 <sup>2</sup>	25 microgrammi

<sup>1</sup> prodotto su cellule di *E. coli* mediante tecnologia di DNA ricombinante

<sup>2</sup> adsorbito su idrossido di alluminio (0,5 mg Al<sup>3+</sup>)

<sup>3</sup> NHBA (Neisseria Heparin Binding Antigen), NadA (Neisseria adhesin A), fHbp (factor H binding protein)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

Sospensione liquida bianco opalescente.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Bexsero è indicato per l'immunizzazione attiva di soggetti di età pari o superiore ai 2 mesi contro la malattia meningococcica invasiva causata da *Neisseria meningitidis* di gruppo B. Per la vaccinazione è necessario valutare l'impatto della malattia invasiva nei diversi gruppi di età così come la variabilità dell'epidemiologia dell'antigene per i diversi ceppi di gruppo B nelle diverse aree geografiche. Per informazioni sulla protezione contro ceppi specifici di gruppo B vedere paragrafo 5.1. L'uso di questo vaccino deve essere conforme alle raccomandazioni ufficiali.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

**Tabella 1. Quadro riassuntivo della posologia**

<b>Gruppo di età</b>	<b>Immunizzazione primaria</b>	<b>Intervalli tra le dosi primarie</b>	<b>Richiamo</b>
<b>Lattanti di età compresa tra 2 a 5 mesi</b>	Tre dosi da 0,5 ml ciascuna, con la prima dose somministrata all'età di 2 mesi <sup>a</sup>	Non meno di 1 mese	Sì, una dose tra i 12 e i 15 mesi <sup>b, c</sup>
<b>Bambini non precedentemente vaccinati di età compresa tra 6 e 11 mesi</b>	Due dosi da 0,5 ml ciascuna	Non meno di 2 mesi	Sì, una dose nel secondo anno di vita con un intervallo di almeno 2 mesi tra il ciclo primario e la dose di richiamo <sup>c</sup>
<b>Bambini non precedentemente vaccinati di età compresa tra 12 e 23 mesi</b>	Due dosi da 0,5 ml ciascuna	Non meno di 2 mesi	Sì, una dose con un intervallo compreso tra 12 e 23 mesi tra il ciclo primario e la dose di richiamo <sup>c</sup>
<b>Bambini di età compresa tra 2 e 10 anni</b>	Due dosi da 0,5 ml ciascuna	Non meno di 2 mesi	Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo <sup>d</sup>
<b>Adolescenti (di età pari o superiore agli 11 anni) e adulti*</b>	Due dosi da 0,5 ml ciascuna	Non meno di 1 mese	Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo <sup>d</sup>

<sup>a</sup> La prima dose deve essere somministrata all'età di 2 mesi. La sicurezza e l'efficacia di Bexsero nei lattanti di età inferiore alle 8 settimane di vita non sono state stabilite. Non vi sono dati disponibili.

<sup>b</sup> In caso di ritardo, la dose di richiamo deve essere somministrata entro i 24 mesi di età.

<sup>c</sup> Vedere paragrafo 5.1. La necessità e la tempistica per ulteriori dosi di richiamo non sono ancora state determinate.

<sup>d</sup> Vedere paragrafo 5.1.

\* Non sono disponibili dati in adulti di età pari o superiore ai 50 anni.

### Modo di somministrazione

Il vaccino viene somministrato mediante iniezione intramuscolare profonda, preferibilmente nella parte anterolaterale della coscia nei lattanti o nel muscolo deltoide della parte superiore del braccio in individui di età maggiore.

Devono essere utilizzate sedi di iniezione separate laddove venga somministrato più di un vaccino contemporaneamente.

Il vaccino non deve essere iniettato per via endovenosa, sottocutanea o intradermica e non deve essere mescolato con altri vaccini nella stessa siringa.

Per le istruzioni sulla manipolazione del vaccino prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Come per altri vaccini, la somministrazione di Bexsero deve essere rimandata nei soggetti affetti da uno stato febbrile acuto. Tuttavia la presenza di una lieve infezione, come raffreddore, non deve comportare il differimento della vaccinazione.

Non iniettare per via intravascolare.

Come per tutti i vaccini iniettabili, devono essere sempre prontamente disponibili trattamenti e supervisione medica appropriati nel caso di comparsa di reazioni anafilattiche in seguito alla somministrazione del vaccino.

In associazione alla vaccinazione possono verificarsi reazioni correlate all'ansia, incluse reazioni vasovagali (sincope), iperventilazione o reazioni correlate allo stress, come risposta psicogena alla somministrazione con ago (vedere paragrafo 4.8). È pertanto importante che esistano procedure atte a evitare lesioni da svenimento.

Questo vaccino non deve essere somministrato a soggetti affetti da trombocitopenia o da qualsiasi patologia della coagulazione che controindichi l'iniezione intramuscolare, a meno che il potenziale beneficio non superi nettamente il rischio della somministrazione.

Come con qualsiasi vaccino, la vaccinazione con Bexsero può non proteggere tutti i soggetti vaccinati. Bexsero non protegge contro tutti i ceppi di meningococco di gruppo B circolanti (vedere paragrafo 5.1).

Come per molti vaccini, l'operatore sanitario deve essere informato che può verificarsi un aumento della temperatura dopo la vaccinazione di lattanti e bambini (di età inferiore ai 2 anni). La somministrazione profilattica di antipiretici al momento della vaccinazione e poco dopo la vaccinazione può ridurre l'incidenza e l'intensità delle reazioni febbrili post vaccinazione. Il trattamento con antipiretici nei lattanti e nei bambini (di età inferiore ai 2 anni) deve essere iniziato in accordo con le linee guida locali.

Non sono disponibili dati sull'uso di Bexsero in soggetti con risposta immunitaria compromessa. In individui immunocompromessi la vaccinazione può non indurre una risposta anticorpale protettiva.

Non sono disponibili dati sull'uso di Bexsero in soggetti di età superiore ai 50 anni o in pazienti affetti da condizioni mediche croniche.

Il rischio potenziale di apnea e la necessità di un monitoraggio respiratorio per 48 - 72 ore devono essere presi in considerazione quando il ciclo di immunizzazione primaria viene somministrato a lattanti molto prematuri (nati dopo un periodo inferiore o uguale alle 28 settimane di gestazione) e particolarmente in quelli con una storia pregressa di immaturità respiratoria. Poiché il beneficio della vaccinazione è alto in questo gruppo di lattanti, la vaccinazione non deve essere sospesa o rimandata.

Il cappuccio di chiusura della siringa può contenere lattice di gomma naturale. Sebbene il rischio di sviluppare reazioni allergiche sia molto basso, gli operatori sanitari devono valutare il rapporto beneficio-rischio prima di somministrare questo vaccino a soggetti con storia nota di ipersensibilità al lattice.

La kanamicina viene impiegata nelle fasi iniziali del processo di produzione per poi essere eliminata nelle fasi successive della produzione. Se presenti, i livelli di kanamicina nel vaccino finale sono inferiori a 0,01 microgrammi per dose.

La sicurezza nell'utilizzo di Bexsero in soggetti sensibili alla kanamicina non è stata stabilita.

## 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

### Uso con altri vaccini

Bexsero può essere somministrato in concomitanza con uno qualsiasi dei seguenti antigeni vaccinali, sia come vaccino monovalente o combinato: difterite, tetano, pertosse acellulare, *Haemophilus influenzae* di tipo b, poliomielite inattivato, epatite B, pneumococcico eptavalente coniugato, morbillo, parotite, rosolia e varicella.

Studi clinici hanno dimostrato che le risposte immunitarie dei vaccini di routine co-somministrati non erano influenzate dalla somministrazione concomitante di Bexsero, sulla base dei tassi di risposta anticorpali non inferiori rispetto a quelli dei vaccini di routine somministrati da soli. Risultati non consistenti sono stati osservati per quanto riguarda le risposte al poliovirus inattivato di tipo 2 e allo pneumococcico coniugato di sierotipo 6B e sono stati riscontrati anche titoli anticorpali inferiori all'antigene pertactina della pertosse, tuttavia questi dati non suggeriscono una interferenza clinicamente significativa.

A causa di un aumentato rischio di febbre, dolorabilità in sede di iniezione, modifica delle abitudini alimentari e irritabilità quando Bexsero viene co-somministrato con i vaccini sopra menzionati, quando possibile si può valutare l'opportunità di sedute di vaccinazione separate. La somministrazione profilattica di paracetamolo riduce l'incidenza e la gravità della febbre senza influenzare l'immunogenicità di Bexsero o dei vaccini di routine. L'effetto di antipiretici diversi dal paracetamolo sulla risposta immunitaria non è stato studiato.

La co-somministrazione di Bexsero con vaccini diversi da quelli sopra menzionati non è stata studiata.

Se somministrato contemporaneamente ad altri vaccini, Bexsero deve essere iniettato in una sede di iniezione separata (vedere paragrafo 4.2).

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

Non sono disponibili sufficienti dati clinici sulle gravidanze esposte.

Non è noto il rischio potenziale per le donne in gravidanza. Tuttavia, la vaccinazione non deve essere rifiutata in presenza di un chiaro rischio di esposizione all'infezione meningococcica.

In uno studio in cui femmine di coniglio hanno ricevuto Bexsero a una dose circa 10 volte superiore a quella equivalente umana calcolata rispetto al peso corporeo non sono state riscontrate evidenze di tossicità materna o fetale o di effetti sulla gravidanza, sul comportamento materno, sulla fertilità della femmina o sullo sviluppo post-natale.

### Allattamento

Non sono disponibili dati sulla sicurezza del vaccino per la madre e il bambino durante l'allattamento. Prima di prendere la decisione di procedere all'immunizzazione durante l'allattamento è necessario valutare il rapporto rischio-beneficio.

Nessuna reazione indesiderata è stata osservata in femmine di coniglio vaccinate o nella loro prole fino al giorno 29 dell'allattamento. Bexsero è risultato immunogeno in femmine di animali vaccinate prima dell'allattamento e sono stati rilevati anticorpi nella prole, ma non sono stati determinati i livelli anticorpali nel latte.

## Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità nell'uomo.

In studi sugli animali non sono stati rilevati effetti sulla fertilità della femmina.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Bexsero non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti menzionati nel paragrafo 4.8 “Effetti indesiderati” possono influenzare temporaneamente la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Bexsero è stata valutata in 14 studi, di cui 10 studi clinici controllati randomizzati effettuati su 8776 soggetti (di età pari o superiore ai 2 mesi) che hanno ricevuto almeno una dose di Bexsero. Tra i soggetti vaccinati con Bexsero, 5849 erano lattanti e bambini (di età inferiore ai 2 anni), 250 erano bambini (di età compresa tra 2 e 10 anni) e 2677 erano adolescenti o adulti. Tra coloro che hanno ricevuto il ciclo primario di immunizzazione pediatrica con Bexsero, 3285 hanno ricevuto una dose di richiamo nel secondo anno di vita. Sono stati inoltre valutati i dati relativi ad altri 207 bambini esposti a Bexsero in uno studio successivo.

Nei lattanti e nei bambini (di età inferiore ai 2 anni) le più comuni reazioni avverse locali e sistemiche osservate nelle sperimentazioni cliniche erano indolenzimento ed eritema in sede di iniezione, febbre e irritabilità.

Negli studi clinici nei lattanti vaccinati a 2, 4 e 6 mesi di età, la febbre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) è stata riportata dal 69% al 79% dei soggetti quando Bexsero veniva somministrato contemporaneamente ai vaccini di routine (contenenti i seguenti antigeni: pneumococcico 7-valente coniugato, difterite, tetano, pertosse acellulare, epatite B, poliomielite inattivata e *Haemophilus influenzae* tipo b) rispetto al 44% e sino al 59% dei soggetti a cui venivano somministrati i soli vaccini di routine. Sono stati riportati anche tassi elevati di uso di antipiretici nei lattanti vaccinati con Bexsero e vaccini di routine. Quando Bexsero era somministrato da solo, la frequenza della febbre era simile a quella associata ai vaccini pediatrici di routine somministrati durante le sperimentazioni cliniche. Quando la febbre si manifestava, seguiva in generale un modello prevedibile e nella maggior parte dei casi scompariva il giorno successivo alla vaccinazione.

Negli adolescenti e negli adulti le reazioni avverse locali e sistemiche più comuni osservate erano dolore in sede di iniezione, malessere e cefalea.

Nessun aumento dell'incidenza o della gravità delle reazioni indesiderate è stato osservato con le successive dosi del ciclo di vaccinazione.

#### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse (a seguito di immunizzazione primaria o dose di richiamo) considerate almeno potenzialmente correlate alla vaccinazione sono riportate in ordine di frequenza.

Le frequenze sono state definite nel modo seguente:

Molto comune:	( $\geq 1/10$ )
Comune:	( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )
Non comune:	( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )
Raro	( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )
Molto raro:	( $< 1/10.000$ )
Non nota:	(la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

All'interno di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità.

Nella lista di seguito riportata sono state incluse, oltre alle segnalazioni di eventi avversi raccolte durante gli studi clinici, anche quelle ricevute come segnalazioni spontanee in tutto il mondo a seguito dell'immissione in commercio di Bexsero. Poiché tuttavia queste segnalazioni sono state riportate spontaneamente da una popolazione di una dimensione non nota, non è sempre possibile stimare realisticamente la loro frequenza e pertanto sono state classificate come con frequenza non nota.

### **Lattanti e bambini (fino ai 10 anni di età)**

#### Disturbi del sistema immunitario

Non nota: reazioni allergiche (incluse reazioni anafilattiche)

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto comune: disturbi dell'alimentazione

#### Patologie del sistema nervoso

Molto comune: sonnolenza, pianto anomalo, cefalea

Non comune: crisi convulsive (incluse crisi convulsive febbrili)

#### Patologie vascolari

Non comune: pallore (raramente dopo la dose di richiamo)

Raro: sindrome di Kawasaki

#### Patologie gastrointestinali

Molto comune: diarrea, vomito (non comune dopo la vaccinazione di richiamo)

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comune: eruzione cutanea (nei bambini di età compresa tra i 12 e i 23 mesi) (poco comune dopo la vaccinazione di richiamo)

Comune: eruzione cutanea (lattanti e bambini di età compresa tra i 2 e i 10 anni)

Non comune: eczema

Raro: orticaria

#### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Molto comune: artralgia

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: febbre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), indolenzimento in sede di iniezione (compreso grave indolenzimento in sede di iniezione definito come pianto quando viene spostato l'arto in cui è stata praticata la vaccinazione), eritema in sede di iniezione, gonfiore in sede di iniezione, indurimento in sede di iniezione, irritabilità

Non comune: febbre ( $\geq 40^{\circ}\text{C}$ )

Non nota: vescicole in corrispondenza o intorno al sito di iniezione

### **Adolescenti (di età pari o superiore agli 11 anni) e adulti**

#### Disturbi del sistema immunitario

Non nota: reazioni allergiche (incluse reazioni anafilattiche)

#### Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Non nota: sincope o risposte vasovagali alla somministrazione con ago

#### Patologie gastrointestinali

Molto comune: nausea

#### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Molto comune: mialgia, artralgia

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: dolore in sede di iniezione (compreso forte dolore in sede di iniezione, definito come incapacità di compiere le normali attività quotidiane), gonfiore in sede di iniezione, indurimento in sede di iniezione, eritema in sede di iniezione, malessere

Non nota: vescicole in corrispondenza o intorno al sito di iniezione

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

### **4.9 Sovradosaggio**

L'esperienza relativa al sovradosaggio è limitata. In caso di sovradosaggio, si raccomanda il monitoraggio delle funzioni vitali e un possibile trattamento sintomatico.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: vaccini meningococcici, codice ATC: J07AH09

#### Meccanismo d'azione

L'immunizzazione con Bexsero è volta a stimolare la produzione di anticorpi battericidi che riconoscono gli antigeni del vaccino NHBA, NadA, fHbp e PorA P1.4 (l'antigene immunodominante presente nella componente OMV) e che si ritiene svolgano un'azione protettiva contro la malattia meningococcica invasiva (Invasive Meningococcal Disease, IMD). Poiché questi antigeni sono espressi con un certo grado di variabilità da diversi ceppi, i meningococchi che li esprimono a livelli sufficienti sono suscettibili all'uccisione da parte degli anticorpi prodotti per azione del vaccino. Il Sistema di Tipizzazione Antigenica Meningococcica (Meningococcal Antigen Typing System - MATS) è stato sviluppato per correlare il profilo degli antigeni di diversi ceppi di meningococco B all'uccisione dei ceppi nel saggio dell'attività battericida sierica con complemento umano (hSBA). Un'indagine su circa 1.000 diversi isolati meningococcici di gruppo B invasivi, raccolti nel periodo 2007 – 2008 in 5 Paesi europei ha dimostrato che, a seconda del Paese di origine, tra il 73% e l'87% degli isolati meningococcici di gruppo B aveva un profilo antigenico MATS appropriato suscettibile di essere coperto dal vaccino. Nel complesso, il 78% (95% limiti di confidenza 63 - 90%) dei circa 1.000 ceppi era potenzialmente suscettibile agli anticorpi generati dal vaccino.

#### Efficacia clinica

L'efficacia di Bexsero non è stata valutata mediante sperimentazioni cliniche. L'efficacia del vaccino è stata dedotta dimostrando l'induzione di risposte anticorpali battericide sieriche verso ciascuno degli antigeni del vaccino (vedere paragrafo Immunogenicità).

#### Immunogenicità

Le risposte anticorpali battericide sieriche verso ciascuno degli antigeni NadA, fHbp, NHBA e PorA P1.4 del vaccino sono state valutate usando un set di quattro ceppi di riferimento di meningococchi di gruppo B. Gli anticorpi battericidi contro questi ceppi sono stati misurati mediante il saggio dell'attività battericida sierica usando siero umano come sorgente del complemento (hSBA). I dati non sono disponibili in tutte le schedule di vaccinazione che utilizzano il ceppo di riferimento per la componente NHBA.



La maggioranza degli studi di immunogenicità primaria è stata condotta come sperimentazioni cliniche multicentriche, controllate, randomizzate. L'immunogenicità è stata valutata in neonati, bambini, adolescenti e adulti.

#### Immunogenicità in lattanti e bambini

Negli studi sui lattanti i partecipanti hanno ricevuto tre dosi di Bexsero a 2, 4 e 6 mesi o a 2, 3 e 4 mesi di età e una dose di richiamo nel secondo anno di vita, a partire dai 12 mesi di età. I sieri sono stati raccolti prima della vaccinazione, un mese dopo la terza dose (vedere Tabella 2) e un mese dopo la vaccinazione di richiamo (vedere Tabella 3). In uno studio di estensione è stata valutata la persistenza della risposta immunitaria un anno dopo la dose di richiamo (vedere Tabella 3). Inoltre i bambini non precedentemente vaccinati hanno ricevuto due dosi nel secondo anno di vita, con misurazione della persistenza degli anticorpi un anno dopo la seconda dose (vedere Tabella 4). L'immunogenicità dopo due dosi è stata documentata anche in un altro studio su lattanti che avevano un'età compresa tra 6 - 8 mesi al momento dell'arruolamento (vedere Tabella 4).

#### Immunogenicità in lattanti di età compresa tra 2 a 6 mesi

I risultati dell'immunogenicità un mese dopo tre dosi di Bexsero somministrate a 2, 3, 4 mesi o a 2, 4, 6 mesi di età sono riassunti nella Tabella 2. Per entrambe le schedule di vaccinazione le risposte anticorpali battericide misurate un mese dopo la terza vaccinazione contro i ceppi meningococcici di riferimento erano elevate contro gli antigeni fHbp, NadA e PorA P1.4. Anche le risposte battericide contro l'antigene NHBA erano elevate nei lattanti vaccinati con la schedula 2, 4, 6 mesi, ma questo antigene sembrava meno immunogeno con la schedula 2, 3, 4 mesi. Le conseguenze cliniche della ridotta immunogenicità dell'antigene NHBA con questa schedula non sono note.

**Tabella 2. Risposte anticorpali battericide sieriche 1 mese dopo la terza dose di Bexsero somministrata a 2, 3, 4 o a 2, 4, 6 mesi di età**

Antigene		Studio V72P13 2, 4, 6 mesi	Studio V72P12 2, 3, 4 mesi	Studio V72P16 2, 3, 4 mesi
<b>fHbp</b>	% sieropositivi* (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)
<b>NadA</b>	% sieropositivi (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)
<b>PorA P1.4</b>	% sieropositivi (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)
<b>NHBA</b>	% sieropositivi (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)

\* % sieropositivi = percentuale di soggetti che hanno raggiunto un hSBA  $\geq$  1:5.

\*\* GMT = Titolo geometrico medio

Nella Tabella 3 sono riassunti i dati di persistenza degli anticorpi battericidi 8 mesi dopo la vaccinazione con Bexsero a 2, 3 e 4 mesi di età, ed a 6 mesi dopo la vaccinazione con Bexsero a 2, 4 e 6 mesi di età (alla rilevazione pre-dose di richiamo) e i dati del richiamo dopo una quarta dose di Bexsero somministrata a 12 mesi di età. Nella Tabella 3 viene presentata anche la persistenza della risposta immunitaria un anno dopo la dose di richiamo.

**Tabella 3. Risposte anticorpali battericide sieriche in seguito alla dose di richiamo a 12 mesi dopo la somministrazione di un ciclo primario a 2, 3 e 4 o a 2, 4 e 6 mesi di età e persistenza degli anticorpi battericidi un anno dopo il richiamo**

Antigene		2, 3, 4, 12 mesi	2, 4, 6 12 mesi
<b>fHbp</b>	pre-dose di richiamo* % sieropositivi** (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)
	1 mese dopo il richiamo % sieropositivi (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=83 100% (96-100) 135 (108-170)	N=422 100% (99-100) 128 (118-139)
	12 mesi dopo il richiamo % sieropositivi (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=299 62% (56-67) 6,5 (5,63-7,5)
<b>NadA</b>	pre-dose di richiamo % sieropositivi (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=79 97% (91-100) 63 (49-83)	N=423 99% (97-100) 81 (74-89)
	1 mese dopo il richiamo % sieropositivi (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=84 100% (96-100) 1558 (1262-1923)	N=421 100% (99-100) 1465 (1350-1590)
	12 mesi dopo il richiamo % sieropositivi (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=298 97% (95-99) 81 (71-94)
<b>PorA P1.4</b>	pre-dose di richiamo % sieropositivi (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)
	1 mese dopo il richiamo % sieropositivi (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=86 97% (90-99) 47 (36-62)	N=424 95% (93-97) 35 (31-39)
	12 mesi dopo il richiamo % sieropositivi (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=300 17% (13-22) 1,91 (1,7-2,15)
<b>NHBA</b>	pre-dose di richiamo % sieropositivi (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)
	% sieropositivi 1 mese dopo il richiamo (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=67 76% (64-86) 12 (8,52-17)	N=100 98% (93-100) 42 (36-50)
	12 mesi dopo il richiamo % sieropositivi (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=291 36% (31 - 42%) 3,35 (2,88-3,9)

\* il time point pre-dose di richiamo rappresenta la persistenza degli anticorpi battericidi 8 mesi dopo vaccinazione con Bexsero a 2, 3 e 4 mesi di età e 6 mesi dopo vaccinazione con Bexsero a 2, 4 e 6 mesi di età.

\*\* % sieropositivi = percentuale di soggetti che hanno raggiunto un titolo hSBA  $\geq 1:5$ .

\*\*\* GMT = Titolo geometrico medio.

In uno studio aggiuntivo effettuato in bambini di 4 anni di età che avevano ricevuto una schedula di immunizzazione primaria e di richiamo completa, come previsto per i lattanti, è stata osservata una diminuzione dei titoli anticorpali nei confronti degli antigeni PorA P1.4 e fHbp (rispettivamente fino al 9%-10% e al 12%-20% dei soggetti con un hSBA  $\geq 1:5$ ). Nello stesso studio la risposta a un'ulteriore dose è risultata indicativa della memoria immunologica in quanto a seguito dell'ulteriore vaccinazione l'81%-95% dei soggetti ha raggiunto un hSBA  $\geq 1:5$  nei confronti dell'antigene PorA P1.4 e il 97%-100% nei confronti dell'fHbp. Il significato clinico di questa osservazione e la necessità di ulteriori dosi di richiamo per mantenere un'immunità protettiva a lungo termine non sono stati stabiliti.

### Immunogenicità nei bambini di età compresa tra 6 e 11 mesi, 12 e 23 mesi e 2 e 10 anni

L'immunogenicità dopo due dosi somministrate a distanza di due mesi in bambini di età compresa tra 6 e 26 mesi è stata documentata in tre studi i cui risultati sono riassunti nella Tabella 4. I tassi di sieroriposta e le GMT di hSBA contro ciascuno degli antigeni del vaccino erano elevati e simili dopo il ciclo di due dosi nei bambini di età compresa tra 6 e 8 mesi e nei bambini di età compresa tra 13 e 15 mesi e tra 24 e 26 mesi. Nella Tabella 4 sono riassunti anche i dati sulla persistenza degli anticorpi un anno dopo le due dosi somministrate a 13 e 15 mesi di età.

**Tabella 4. Risposte anticorpali battericide sieriche dopo vaccinazione con Bexsero a 6 e 8 mesi di età, a 13 e 15 mesi di età o a 24 e 26 mesi di età e persistenza degli anticorpi battericidi un anno dopo le due dosi somministrate a 13 e 15 mesi di età**

Antigene		Intervallo di età		
		6 - 11 mesi	12 - 23 mesi	2 - 10 anni
		Età di vaccinazione		
		6, 8 mesi	13, 15 mesi	24, 26 mesi
fHbp	<u>1 mese dopo la seconda dose</u> % sieropositivi* (95% CI) hSBA GMT** (95% CI)	N=23 100% (85-100) 250 (173-361)	N=163 100% (98-100) 271 (237-310)	N=105 100% (97-100) 220 (186-261)
	<u>12 mesi dopo la seconda dose</u> % sieropositivi (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=68 74% (61-83) 14 (9,4-20)	-
NadA	<u>1 mese dopo la seconda dose</u> % sieropositivi (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=23 100% (85-100) 534 (395-721)	N=164 100% (98-100) 599 (520-690)	N=103 99% (95-100) 455 (372-556)
	<u>12 mesi dopo la seconda dose</u> % sieropositivi (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=68 97% (90-100) 70 (47-104)	-
PorA P1.4	<u>1 mese dopo la seconda dose</u> % sieropositivi (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=22 95% (77-100) 27 (21-36)	N=164 100% (98-100) 43 (38-49)	N=108 98% (93-100) 27 (23-32)
	<u>12 mesi dopo la seconda dose</u> % sieropositivi (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=68 18% (9-29) 1,65 (1,2-2,28)	-
NHBA	<u>1 mese dopo la seconda dose</u> % sieropositivi (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=46 63% (48-77) 11 (7,07-16)	N=100 97% (91-99) 38 (32-45)
	<u>12 mesi dopo la seconda dose</u> % sieropositivi (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=65 38% (27-51) 3,7 (2,15-6,35)	-

\* % sieropositivi = percentuale di soggetti che hanno raggiunto un titolo hSBA  $\geq 1:4$  (nel gruppo di età compreso tra 6 ed 11 mesi) e un hSBA  $\geq 1:5$  (nel gruppo di età compreso tra 12 e 23 mesi e 2 e 10 anni).

\*\* GMT = Titolo geometrico medio.

In un altro gruppo di 67 bambini valutati dopo la vaccinazione con Bexsero a 40 - 44 mesi di età in due studi di estensione (rispettivamente N=36 e N=29-31) è stato osservato un aumento dei titoli di hSBA per i quattro antigeni di riferimento. Le percentuali di soggetti sieropositivi erano del 100% per fHbp e NadA; del 94% e del 90% per PorA P1.4; dell'89% e del 72% per NHBA.

### Immunogenicità negli adolescenti (di età pari o superiore agli 11 anni) e negli adulti

Gli adolescenti hanno ricevuto due dosi di Bexsero con un intervallo di uno, due o sei mesi tra le dosi; questi dati sono riassunti nelle Tabelle 5 e 6.

Negli studi effettuati negli adulti i dati sono stati ottenuti dopo due dosi di Bexsero somministrate con un intervallo di uno o due mesi tra le dosi (vedere Tabella 7).

Le schedule di vaccinazione con somministrazione di due dosi con un intervallo di uno o due mesi hanno mostrato risposte immunitarie simili negli adulti e negli adolescenti. Risposte simili sono state osservate anche in adolescenti a cui sono state somministrate due dosi di Bexsero con un intervallo di sei mesi.

**Tabella 5. Risposte anticorpali battericide sieriche negli adolescenti un mese dopo la somministrazione di due dosi di Bexsero somministrato in accordo alle diverse schedule a due dosi e persistenza degli anticorpi battericidi nel periodo compreso tra 18 e 23 mesi dopo la seconda dose**

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

\* % sieropositivi = percentuale di soggetti che hanno raggiunto un hSBA  $\geq$  1:4.

\*\* GMT = Titolo medio geometrico.

Nello studio effettuato negli adolescenti, le risposte battericide dopo due dosi di Bexsero sono state stratificate rispetto al valore iniziale di hSBA inferiore a 1:4 o uguale o superiore a 1:4. Nella Tabella 6 sono riassunti i tassi di sierorispota e la percentuale di soggetti con un aumento di almeno 4 volte del titolo hSBA rispetto alla baseline un mese dopo la seconda dose di Bexsero. Dopo la vaccinazione con Bexsero, una percentuale elevata di soggetti era sieropositiva e aveva raggiunto aumenti di 4 volte dei titoli hSBA indipendentemente dallo stato pre-vaccinazione.

**Tabella 6. Percentuale di adolescenti sierorispondenti con un aumento di almeno 4 volte dei titoli battericidi un mese dopo due dosi di Bexsero somministrate in accordo a differenti schedule a due dosi - stratificata per titoli pre-vaccinazione**

Antigene			0, 1 mesi	0, 2 mesi	0, 6 mesi
<b>fHbp</b>	% seropositivi* dopo la 2 <sup>a</sup> dose (CI al 95%)	titolo pre-vaccinazione <1:4	N=369 100% (98-100)	N=179 100% (98-100)	N=55 100% (94-100)
		titolo pre-vaccinazione ≥1:4	N=269 100% (99-100)	N=140 100% (97-100)	N=31 100% (89-100)
	% aumento di 4 volte dopo la 2 <sup>a</sup> dose (CI al 95%)	titolo pre-vaccinazione <1:4	N=369 100% (98-100)	N=179 100% (98-100)	N=55 100% (94-100)
		titolo pre-vaccinazione ≥1:4	N=268 90% (86-93)	N=140 86% (80-92)	N=31 90% (74-98)
<b>NadA</b>	% seropositivi dopo la 2 <sup>a</sup> dose (CI al 95%)	titolo pre-vaccinazione <1:4	N=427 100% (99-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)
		titolo pre-vaccinazione ≥1:4	N=212 100% (98-100)	N=109 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)
	% aumento di 4 volte dopo la 2 <sup>a</sup> dose (CI al 95%)	titolo pre-vaccinazione <1:4	N=426 99% (98-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)
		titolo pre-vaccinazione ≥1:4	N=212 96% (93-98)	N=109 95% (90-98)	N=22 95% (77-100)
<b>PorA P1.4</b>	% seropositivi dopo la 2 <sup>a</sup> dose (CI al 95%)	titolo pre-vaccinazione <1:4	N=427 100% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)
		titolo pre-vaccinazione ≥1:4	N=212 100% (98-100)	N=111 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)
	% aumento di 4 volte dopo la 2 <sup>a</sup> dose (CI al 95%)	titolo pre-vaccinazione <1:4	N=426 99% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)
		titolo pre-vaccinazione ≥1:4	N=211 81% (75-86)	N=111 77% (68-84)	N=22 82% (60-95)
<b>NHBA</b>	% seropositivi dopo la 2 <sup>a</sup> dose (CI al 95%)	titolo pre-vaccinazione <1:4	N=2 100% (16-100)	N=9 100% (66-100)	-
		titolo pre-vaccinazione ≥1:4	N=44 100% (92-100)	N=37 100% (91-100)	-
	% aumento di 4 volte dopo la 2 <sup>a</sup> dose (CI al 95%)	titolo pre-vaccinazione <1:4	N=2 100% (16-100)	N=9 89% (52-100)	-
		titolo pre-vaccinazione ≥1:4	N=44 30% (17-45)	N=37 19% (8-35)	-

\* % sieropositivi = percentuale di soggetti che hanno raggiunto un hSBA ≥ 1:4.

**Tabella 7. Risposte anticorpali sieriche battericide negli adulti dopo due dosi di Bexsero somministrate in base a differenti schedule a due dosi.**

Antigene		0, 1 mesi	0, 2 mesi
<b>fHbp</b>	1 mese dopo la 2 <sup>a</sup> dose	N=28	N=46
	% seropositivi* (CI al 95%)	100% (88-100)	100% (92-100)
	hSBA GMT** (95% CI)	100 (75-133)	93 (71-121)
<b>NadA</b>	1 mese dopo la 2 <sup>a</sup> dose	N=28	N=46
	% seropositivi (CI al 95%)	100% (88-100)	100% (92-100)
	hSBA GMT (95% CI)	566 (338-948)	144 (108-193)
<b>PorA P1.4</b>	1 mese dopo la 2 <sup>a</sup> dose	N=28	N=46
	% seropositivi (CI al 95%)	96% (82-100)	91% (79-98)
	hSBA GMT (95% CI)	47 (30-75)	32 (21-48)

\* % seropositivi = percentuale dei soggetti che hanno raggiunto un hSBA  $\geq$  1:4.

\*\* GMT = titolo medio geometrico.

La risposta sierica battericida all'antigene NHBA non è stata valutata.

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Bexsero in uno o più sottogruppi di popolazione pediatrica per la prevenzione della malattia meningococcica causata da *Neisseria meningitidis* gruppo B (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non hanno rilevato rischi particolari per l'uomo sulla base degli studi di tossicità a dosi ripetute e di tossicità riproduttive e dello sviluppo.

# 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

## 6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro

Istidina

Saccarosio

Acqua per preparazioni iniettabili

Per l'adsorbente vedere paragrafo 2.

## 6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

## 6.3 Periodo di validità

2 anni

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

0,5 ml di sospensione in siringa preriempita (vetro tipo I) con tappo-pistone (gomma bromobutilica tipo I) e cappuccio di chiusura (gomma tipo I o II) con o senza aghi.

Confezioni da 1 o 10 siringhe. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Durante la conservazione può essere osservata la formazione, nelle siringhe preriempite contenenti la sospensione, di un fine deposito di colore avorio.

Prima dell'uso agitare accuratamente la siringa preriempita per formare una sospensione omogenea.

Prima della somministrazione il vaccino deve essere ispezionato visivamente per qualsiasi elemento particolato estraneo e variazioni di colore. Non somministrare il vaccino se si osserva materiale particolato estraneo e/o variazioni dell'aspetto fisico. Se nella confezione vengono forniti due aghi di lunghezze diverse, scegliere l'ago adatto ad assicurare una somministrazione intramuscolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/12/812/001 - AIC 042687018/E

EU/1/12/812/002 - AIC 042687020/E

EU/1/12/812/003 - AIC 042687032/E

EU/1/12/812/004 - AIC 042687044/E

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 14 gennaio 2013

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

19/11/2015

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu/>