



BEXSERO®

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

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 ^{1,2,3}	50 microgrammi
Proteina ricombinante NadA di <i>Neisseria meningitidis</i> gruppo B ^{1,2,3}	50 microgrammi
Proteina di fusione ricombinante fHbp di <i>Neisseria meningitidis</i> gruppo B ^{1,2,3}	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 ²	25 microgrammi

¹ prodotto su cellule di *E. coli* mediante tecnologia di DNA ricombinante

² adsorbito su idrossido di alluminio (0,5 mg Al³⁺)

³ 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

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

^a 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.

^b Vedere paragrafo 5.1. La necessità e la tempistica per ulteriori dosi di richiamo non sono ancora state determinate.

^c Vedere paragrafo 5.1.

^d 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.

Si devono utilizzare sedi di iniezione separate ove più di un vaccino venga somministrato 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.

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.

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 su 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.

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, pneumococco eptavalente coniugato, morbillo, parotite, rosolia e varicella.

Studi clinici hanno dimostrato, in base ai tassi di risposta anticorpali non inferiori a quelli dei vaccini di routine somministrati da soli, che le risposte immunitarie dei vaccini di routine co-somministrati non erano influenzate dalla somministrazione concomitante di Bexsero. Risultati non consistenti sono stati osservati per quanto riguarda le risposte al poliovirus inattivato di tipo 2 e allo pneumococco 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 8 studi, incluse 7 sperimentazioni cliniche controllate randomizzate su 6427 soggetti (di età pari o superiore ai 2 mesi) che hanno ricevuto almeno una dose di Bexsero. Tra i soggetti vaccinati con Bexsero, 4843 erano lattanti e bambini ai primi passi e 1584 erano adolescenti o adulti. Dei soggetti che avevano ricevuto il ciclo primario di immunizzazione pediatrica con Bexsero, 1630 hanno ricevuto una dose di richiamo nel secondo anno di vita.

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, la febbre era più frequente 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 a quando veniva somministrato da solo. 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 almenopotenzialmente correlate alla vaccinazione sono riportate in ordine di frequenza.

Le frequenze sono state definite nel modo seguente:

Molto comune: (≥1/10)

Comune: (≥1/100, <1/10)

Non comune: (≥1/1.000, <1/100)

Raro (≥1/10.000, <1/1.000)

Molto raro: (<1/10.000)

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

Lattanti e bambini (fino ai 10 anni di età)

DISTURBI DEL METABOLISMO E DELLA NUTRIZIONE

Molto comune: disturbi dell'alimentazione

PATOLOGIE DEL SISTEMA NERVOSO

Molto comune: sonnolenza, pianto anomalo

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 (poco comune dopo la vaccinazione di richiamo)

Non comune: eczema, orticaria

PATOLOGIE SISTEMICHE E CONDIZIONI RELATIVE ALLA SEDE DI SOMMINISTRAZIONE

Molto comune: febbre (≥38°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 (≥40°C)

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

PATOLOGIE DEL SISTEMA NERVOSO

Molto comune: cefalea

PATOLOGIE GASTROINTESTINALI

Molto comune: nausea

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

PATOLOGIE DEL SISTEMA MUSCOLOSCELETTRICO E DEL TESSUTO CONNETTIVO

Molto comune: mialgia, artralgia

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 Meningococca (Meningococcal Antigen Typing System - MATS) è stato sviluppato per correlare il profilo degli antigeni di diversi ceppi di meningococo 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.

Antigene	Studio V72P13 2, 4, 6 mesi	Studio V72P12 2, 3, 4 mesi	Studio V72P16 2, 3, 4 mesi	
	% sieropositivi* (95% CI)	N=1149 100% (99-100)	N=273 99% (97-100)	N=170 100% (98-100)
fHbp	hSBA GMT** (95% CI)	91 (87-95)	82 (75-91)	101 (90-113)
	% sieropositivi (95% CI)	N=1152 100% (99-100)	N=275 100% (99-100)	N=165 99% (97-100)
NadA	hSBA GMT (95% CI)	635 (606-665)	325 (292-362)	396 (348-450)
	% sieropositivi (95% CI)	N=1152 84% (82-86)	N=274 81% (76-86)	N=171 78% (71-84)
PorA P1.4	hSBA GMT (95% CI)	14 (13-15)	11 (9,14-12)	10 (8,59-12)
	% sieropositivi (95% CI)	N=100 84% (75-91)	N=112 37% (28-46)	N=35 43% (26-61)
NHBA	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 ≥ 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. La necessità di ulteriori dosi di richiamo per mantenere un'immunità protettiva più prolungata non è stata stabilita.

Antigene	2, 3, 4, 12 mesi	2, 4, 6 12 mesi	
	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)
fHbp	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)
	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)
NadA	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)
	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)
PorA P1.4	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)
	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)
NHBA	% 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 ≥ 1:5.

*** GMT = Titolo geometrico medio.

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 sierorispota 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	1 mese dopo la seconda dose % 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)
	12 mesi dopo la seconda dose % sieropositivi (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=68 74% (61-83) 14 (9,4-20)	-
NadA	1 mese dopo la seconda dose % 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)
	12 mesi dopo la seconda dose % sieropositivi (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=68 97% (90-100) 70 (47-104)	-
PorA P1.4	1 mese dopo la seconda dose % 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)
	12 mesi dopo la seconda dose % sieropositivi (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=68 18% (9-29) 1,65 (1,2-2,28)	-
NHBA	1 mese dopo la seconda dose % sieropositivi (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=46 63% (48-77) 11 (7,07-16)	N=100 97% (91-99) 38 (32-45)
	12 mesi dopo la seconda dose % 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 ≥ 1:4 (nel gruppo di età compreso tra 6 ed 11 mesi) e un hSBA ≥ 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 Tabbelle 5 e 6. Negli studi effettuati negli adulti sono stati ottenuti dati anche dopo due dosi di Bexsero somministrate con un intervallo di uno o due mesi tra le dosi (vedere Tabella 5). 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 o negli adulti un mese dopo la somministrazione di due dosi di Bexsero somministrato in accordo alle diverse schedule a due dosi

Antigene	Adolescenti			Adulti		
	0, 1 mese	0, 2 mesi	0, 6 mesi	0, 1 mese	0, 2 mesi	
	% sieropositivi* (95% CI)	N=638 100% (99-100)	N=319 100% (99-100)	N=86 100% (99-100)	N=28 (88-100)	N=46 100% (92-100)
fHbp	hSBA GMT** (95% CI)	210 (193-229)	234 (209-263)	218 (157-302)	100 (75-133)	93 (71-121)
	% sieropositivi (95% CI)	N=639 100% (99-100)	N=320 99% (98-100)	N=86 99% (94-100)	N=28 (88-100)	N=46 100% (92-100)
NadA	hSBA GMT (95% CI)	490 (455-528)	734 (653-825)	880 (675-1147)	566 (338-948)	144 (108-193)

Antigene	Adolescenti			Adulti		
	0, 1 mese	0, 2 mesi	0, 6 mesi	0, 1 mese	0, 2 mesi	
PorA P1.4	% sieropositivi (95% CI)	N=639 100% (99-100)	N=319 100% (99-100)	N=86 100% (96-100)	N=28 96% (82-100)	N=46 91% (79-98)
	hSBA GMT (95% CI)	92 (84-102)	123 (107-142)	140 (101-195)	47 (30-75)	32 (21-48)
NHBA	% sieropositivi (95% CI)	N=46 100% (92-100)	N=46 100% (92-100)	-	-	-
	hSBA GMT (95% CI)	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 sieroriposta 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 sieroripendenti 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 mese	0, 2 mese	0, 6 mese	
fHbp	% sieropositivi* (95% CI)	titolo pre-vaccinazione <1:4	N=369 100% (98-100)	N=179 100% (98-100)	N=55 100% (94-100)
		titolo pre-vaccinazione \geq 1:4	N=269 100% (99-100)	N=140 100% (97-100)	N=31 100% (89-100)
	% aumento di 4 volte (95% CI)	titolo pre-vaccinazione <1:4	N=369 100% (98-100)	N=179 100% (98-100)	N=55 100% (94-100)
		titolo pre-vaccinazione \geq 1:4	N=268 90% (86-93)	N=140 86% (80-92)	N=31 90% (74-98)
NadA	% sieropositivi* (95% CI)	titolo pre-vaccinazione <1:4	N=427 100% (99-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)
		titolo pre-vaccinazione \geq 1:4	N=212 100% (98-100)	N=109 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)
	% aumento di 4 volte (95% CI)	titolo pre-vaccinazione <1:4	N=426 99% (98-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)
		titolo pre-vaccinazione \geq 1:4	N=212 96% (93-98)	N=109 95% (90-98)	N=22 95% (77-100)
PorA P1.4	% sieropositivi* (95% CI)	titolo pre-vaccinazione <1:4	N=427 100% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)
		titolo pre-vaccinazione \geq 1:4	N=212 100% (98-100)	N=111 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)
	% aumento di 4 volte (95% CI)	titolo pre-vaccinazione <1:4	N=426 99% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)
		titolo pre-vaccinazione \geq 1:4	N=211 81% (75-86)	N=111 77% (68-84)	N=22 82% (60-95)
NHBA	% sieropositivi* (95% CI)	titolo pre-vaccinazione <1:4	N=2 100% (16-100)	N=9 100% (66-100)	-
		titolo pre-vaccinazione \geq 1:4	N=44 100% (92-100)	N=37 100% (91-100)	-
	% aumento di 4 volte (95% CI)	titolo pre-vaccinazione <1:4	N=2 100% (16-100)	N=9 89% (52-100)	-
		titolo pre-vaccinazione \geq 1:4	N=44 30% (17-45)	N=37 19% (8-35)	-

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

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 preimpilata (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 preimpilate contenenti la sospensione, di un fine deposito di colore avorio. Prima dell'uso agitare accuratamente la siringa preimpilata per formare una sospensione omogenea. Prima della somministrazione il vaccino deve essere ispezionato visivamente per qualsiasi elemento particolato estraneo e variazioni di colore. Non utilizzare il vaccino se si osserva materiale particolato estraneo e/o variazioni dell'aspetto fisico.

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

Novartis Vaccines and Diagnostics 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 (1 siringa preimpilata con ago)
EU/1/12/812/002 - AIC 042687020/E (1 siringa preimpilata senza ago)
EU/1/12/812/003 - AIC 042687032/E (10 siringhe preimpilate con ago)
EU/1/12/812/004 - AIC 042687044/E (10 siringhe preimpilate senza ago)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14 gennaio 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

PREZZO AL PUBBLICO:

€ 146,67

CLASSE DI RIMBORSABILITÀ (in vigore dal 20 agosto 2013):

C

REGIME DI FORNITURA (in vigore dal 20 agosto 2013):

RR

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



BEXSERO®

Sospensione iniettabile in siringa preimpilata
Vaccino contro il meningococco di gruppo B
(rDNA, componente, adsorbito)