

## **ANHANG I**

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

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Dosis (0,5 ml) enthält:

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

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

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension.  
Weiße, opaleszente, flüssige Suspension.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

**Tabelle 1. Übersicht über die Dosierung**

<b>Altersgruppe</b>	<b>Grundimmunisierung</b>	<b>Mindestabstand</b>	<b>Auffrischimpfung</b>
<b>Säuglinge, 2 bis 5 Monate</b>	Drei Dosen zu je 0,5 ml, die erste Dosis verabreicht im Alter von 2 Monaten <sup>a</sup>	Nicht weniger als 1 Monat	Ja, 1 Dosis im Alter von 12 bis 23 Monaten <sup>b</sup>
<b>Nicht geimpfte Säuglinge, 6 bis 11 Monate</b>	Zwei Dosen zu je 0,5 ml	Nicht weniger als 2 Monate	Ja, eine Dosis im zweiten Lebensjahr, mit Mindestabstand von 2 Monaten zwischen Grundimmunisierung und Auffrischimpfung <sup>b</sup>
<b>Nicht geimpfte Kinder, 12 bis 23 Monate</b>	Zwei Dosen zu je 0,5 ml	Nicht weniger als 2 Monate	Ja, eine Dosis mit Abstand von 12 bis 23 Monaten zwischen Grundimmunisierung und Auffrischimpfung <sup>b</sup>
<b>Kinder, 2 bis 10 Jahre</b>	Zwei Dosen zu je 0,5 ml	Nicht weniger als 2 Monate	Notwendigkeit ist derzeit nicht bekannt <sup>c</sup>
<b>Jugendliche (ab 11 Jahren) und Erwachsene*</b>	Zwei Dosen zu je 0,5 ml	Nicht weniger als 1 Monat	Notwendigkeit ist derzeit nicht bekannt <sup>c</sup>

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

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

<sup>c</sup> siehe Abschnitt 5.1.

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

### Art der Anwendung

Der Impfstoff ist tief intramuskulär zu injizieren, bei Säuglingen vorzugsweise in den anterolateralen Oberschenkel, bei älteren Personen in den Deltamuskel.

Werden mehrere Impfstoffe zum gleichen Termin verabreicht, sind jeweils separate Injektionsstellen zu wählen.

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

Zu den Hinweisen zur Handhabung des Impfstoffs vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

## 4.3 Gegenanzeigen

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

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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

Nicht intravaskulär injizieren.

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

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

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

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

Für die Anwendung von Bexsero bei Personen mit geschwächter Immunabwehr liegen keine Daten vor. Bei immungeschwächten Personen bewirkt die Impfung unter Umständen keine schützende Antikörperantwort.

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

Erfolgt die Grundimmunisierung bei sehr früh geborenen Säuglingen (Geburt vor oder in der 28. SSW), insbesondere bei Säuglingen mit respiratorischer Unreife, ist das potenzielle Risiko einer Apnoe sowie eine notwendige respiratorische Überwachung über einen Zeitraum von 48–72 Stunden zu berücksichtigen. Da der Nutzen der Impfung in dieser Altersgruppe der Säuglinge hoch ist, sollte die Impfung nicht unterlassen oder verschoben werden.

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

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

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

##### Anwendung mit anderen Impfstoffen

Bexsero kann gleichzeitig mit den folgenden Impfstoff-Antigenen verabreicht werden, entweder als monovalenter Impfstoff oder als Kombinationsimpfstoff: Diphtherie, Tetanus, Keuchhusten, *Haemophilus influenzae* Typ B, Poliomyelitis (inaktivierter Impfstoff), Hepatitis B, heptavalentes Pneumokokken-Konjugat, Masern, Mumps, Röteln, Windpocken.

Klinische Studien zeigen, dass die Immunantwort der routinemäßig verabreichten Mehrfachimpfstoffe durch die gleichzeitige Verabreichung von Bexsero nicht beeinträchtigt wurde; (nicht-Unterlegenheit

im Vergleich zur Alleingabe der Routineimpfstoffe) Die Immunantwort auf inaktivierte Polioviren Typ 2 und Pneumokokken-Konjugat-Serotyp 6B, zeigte sich in den durchgeführten Studien nicht konsistent, und es wurden niedrigere Keuchhusten-Pertactin-Antikörpertiter beobachtet. Diese Daten weisen jedoch nicht auf eine klinisch signifikante Interferenz hin.

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

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

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

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

##### Schwangerschaft

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

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

In einer Studie, bei der weiblichen Kaninchen Bexsero in einer Dosis verabreicht wurde, die der zehnfachen Dosis beim Menschen entspricht (bezogen auf das Körpergewicht), ergaben sich keine Hinweise auf eine maternale oder fetale Toxizität und es wurden keine Auswirkungen auf die Schwangerschaft, auf das Verhalten der Muttertiere, die Fertilität der Weibchen und die postnatale Entwicklung festgestellt

##### Stillzeit

Es liegen keine Daten zur Sicherheit des Impfstoffs für Mütter und Kinder während der Stillzeit vor. Vor der Entscheidung, die Impfung während der Stillzeit vorzunehmen, muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis sorgfältig abgewägt werden.

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

##### Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor.

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

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

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

vorübergehend auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen auswirken.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

Die Sicherheit von Bexsero wurde in 8 Studien mit 7 randomisierten kontrollierten klinischen Studien mit insgesamt 6427 Personen (ab einem Lebensalter von 2 Monaten) untersucht, die mindestens eine Dosis Bexsero erhielten. 4843 Personen, die mit Bexsero geimpft wurden, waren Säuglinge und Kleinkinder, und 1584 Personen waren Jugendliche und Erwachsene. 1630 Personen mit Grundimmunisierung im Säuglingsalter erhielten im zweiten Lebensjahr eine Auffrischimpfung.

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

In klinischen Studien mit Säuglingen trat Fieber häufiger auf, wenn Bexsero gleichzeitig mit Routineimpfstoffen (mit den folgenden Antigenen: 7-valentes Pneumokokken-Konjugat, Diphtherie, Tetanus, Keuchhusten, Hepatitis B, Poliomyelitis [inaktivierter Impfstoff], *Haemophilus influenzae* Typ B) angewendet wurde, als bei Anwendung von Bexsero alleine. Bei Säuglingen, die Bexsero und Routineimpfstoffe erhielten, wurden zudem häufiger Antipyretika verabreicht. Wurde Bexsero alleine angewendet, war das Auftreten von Fieber vergleichbar mit dem Auftreten von Fieber bei der Anwendung von Routineimpfstoffen für Säuglinge, die im Rahmen von klinischen Studien verabreicht wurden. Trat Fieber auf, so folgte der Verlauf in der Regel einem vorhersehbaren Muster, bei dem das Fieber in der Mehrzahl der Fälle bis zum Tag nach der Impfung abklang.

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

Bei der Anwendung nachfolgender Dosen in der Impfreihe wurde kein häufigeres Auftreten und keine verstärkte Ausprägung der Nebenwirkungen beobachtet.

### Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen

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

Die Häufigkeit wird in folgende Kategorien unterteilt:

Sehr häufig:	( $\geq 1/10$ )
Häufig:	( $\geq 1/100, < 1/10$ )
Gelegentlich:	( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )
Selten:	( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )
Sehr selten:	( $< 1/10.000$ )

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

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

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Essstörungen

#### Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schläfrigkeit, ungewöhnliches Schreien/Weinen

Gelegentlich: Krampfanfälle (auch Fieberkrämpfe)

### Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Blässe (selten nach Auffrischimpfung)

Selten: Kawasaki-Syndrom

### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Diarrhö, Erbrechen (gelegentlich nach Auffrischimpfung)

### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Hautausschlag (gelegentlich nach Auffrischimpfung)

Gelegentlich: Ekzeme, Urtikaria

### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Fieber ( $\geq 38\text{ °C}$ ), Druckschmerz an der Injektionsstelle (auch erheblicher Druckschmerz an der Injektionsstelle, definiert als Schreien/Weinen, wenn die geimpfte Extremität bewegt wird),

Erytheme an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Verhärtung an der

Injektionsstelle, Reizbarkeit

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

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

### Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerz

### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit

### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Schmerz an der Injektionsstelle (auch erheblicher Schmerz an der Injektionsstelle, definiert als Unvermögen, alltägliche Verrichtungen auszuüben), Schwellung an der Injektionsstelle, Verhärtung an der Injektionsstelle, Erytheme an der Injektionsstelle, Unwohlsein

### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr häufig: Myalgie, Arthralgie

## **4.9 Überdosierung**

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

#### Wirkmechanismus

Die Immunisierung mit Bexsero soll die Bildung bakterizider Antikörpern stimulieren, die die Impfstoff-Antigene NHBA, NadA, fHbp und PorA P1.4 (immundominantes Antigen in der OMV-Komponente) erkennen und vor invasiven Meningokokken-Erkrankungen (IME) schützen. Da diese Antigene von verschiedenen Stämmen veränderlich exprimiert werden, werden Meningokokken, die ausreichende Mengen exprimieren, durch die Impfstoff-vermittelten Antikörper abgetötet. Das Meningococcal Antigen Typing System (MATS) wurde entwickelt, um einen Zusammenhang zwischen den Antigenprofilen verschiedener Meningokokken-Bakterienstämme der Gruppe B und der Abtötung der Stämme im Serum-Bakterizidie-Test mit humanem Komplement

(hSBA) herzustellen. Eine Untersuchung von etwa 1.000 verschiedenen Isolaten invasiver Meningokokken der Gruppe B, die in den Jahren 2007–2008 in fünf europäischen Ländern gesammelt wurden, zeigten für 73 % bis 87 % der Isolate (je nach Ursprungsland) ein passendes MATS-Antigenprofil, das durch den Impfstoff abgedeckt war. Insgesamt 78 % der etwa 1.000 Stämme (95%-Konfidenzintervall 63 %–90 %) waren potenziell empfindlich gegen Impfstoff-vermittelte Antikörper.

#### Klinische Wirksamkeit

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

#### Immunogenität

Die bakterizide Antikörperantwort im Serum der Impfstoff-Antigene NadA, fHbp, NHBA und PorA P1.4 wurde jeweils gegen vier Meningokokken-Referenzstämmen der Gruppe B untersucht. Die bakteriziden Antikörper gegen diese Stämme wurden mit dem Serumbakterizidietest mit humanem Serum als Komplementquelle (hSBA) gemessen. Es sind aus keinem Impfschema Daten vom Referenzstamm für NHBA verfügbar.

Der Großteil der Primärstudien für Immunogenität wurden durch randomisierte, kontrollierte, multizentrische klinische Studien durchgeführt. Die Immunogenität wurde bei Säuglingen, Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen beurteilt.

#### Immunogenität bei Säuglingen und Kindern

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

#### Immunogenität bei Säuglingen von 2 bis 6 Monaten

Tabelle 2 zeigt die eine Zusammenfassung der Daten zur Immunogenität einen Monat nach Verabreichung von drei Dosen Bexsero im Alter von 2, 3 und 4 bzw. 2, 4 und 6 Monaten. Die bakterizide Antikörperantwort von fHbp, NadA und PorA P1.4 einen Monat nach der dritten Impfung gegen die Meningokokken-Referenzstämmen, war für beide Bexsero-Impfschemata hoch. Säuglinge, die nach dem Impfschema 2, 4, 6 Monate geimpft wurden, zeigten ebenfalls eine hohe bakterizide Antwort auf das NHBA-Antigen; beim Impfschema 2, 3, 4 Monate erschien dieses Antigen jedoch weniger immunogen. Die klinische Relevanz der verminderten Immunogenität von NHBA-Antigen in diesem Impfschema ist nicht bekannt.



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

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

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

\*\* GMT = Geometrisches Mittel des Titters.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung der Daten zur Persistenz der bakteriziden Antikörper acht Monate nach der Impfung mit Bexsero im Alter von 2, 3 und 4 Monaten, und sechs Monate nach der Bexsero-Impfung im Alter von 2, 4 und 6 Monaten (vor der Auffrischimpfung) sowie Daten zur Auffrischimpfung nach einer vierten Dosis Bexsero, im Alter von 12 Monaten. Auch die Persistenz der Immunantwort ein Jahr nach Auffrischimpfung wird hier gezeigt. Die Notwendigkeit weiterer Auffrischimpfungen zum Erhalt einer längerfristigen schützenden Immunität wurde nicht geprüft.

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

Antigen		2, 3, 4, 12 Monate	2, 4, 6, 12 Monate
fHbp	Vor Auffrischimpfung* % seropositiv** (95%-KI) hSBA-GMT*** (95%-KI)	N=81 58% (47-69) 5,79 (4,54-7,39)	N=426 82% (78-85) 10 (9,55-12)
	1 Monat nach Auffrischimpfung % seropositiv (95%-KI) hSBA-GMT (95%-KI)	N=83 100% (96-100) 135 (108-170)	N=422 100% (99-100) 128 (118-139)
	12 Monate nach Auffrischimpfung % seropositiv (95%-KI) hSBA-GMT (95%-KI)	-	N=299 62% (56-67) 6,5 (5,63-7,5)
NadA	Vor Auffrischimpfung % seropositiv (95%-KI) hSBA-GMT (95%-KI)	N=79 97% (91-100) 63 (49-83)	N=423 99% (97-100) 81 (74-89)
	1 Monat nach Auffrischimpfung % seropositiv (95%-KI) hSBA-GMT (95%-KI)	N=84 100% (96-100) 1558 (1262-1923)	N=421 100% (99-100) 1465 (1350-1590)
	12 Monate nach Auffrischimpfung % seropositiv (95%-KI) hSBA-GMT (95%-KI)	-	N=298 97% (95-99) 81 (71-94)

Antigen		2, 3, 4, 12 Monate	2, 4, 6, 12 Monate
PorA P1.4	Vor Auffrischimpfung % seropositiv (95%-KI) hSBA-GMT (95%-KI)	N=83 19% (11-29) 1,61 (1,32-1,96)	N=426 22% (18-26) 2,14 (1,94-2,36)
	1 Monat nach Auffrischimpfung % seropositiv (95%-KI) hSBA-GMT (95%-KI)	N=86 97% (90-99) 47 (36-62)	N=424 95% (93-97) 35 (31-39)
	12 Monate nach Auffrischimpfung % seropositiv (95%-KI) hSBA-GMT (95%-KI)	-	N=300 17% (13-22) 1,91 (1,7-2,15)
NHBA	Vor Auffrischimpfung % seropositiv (95%-KI) hSBA-GMT (95%-KI)	N=69 25% (15-36) 2,36 (1,75-3,18)	N=100 61% (51-71) 8,4 (6,4-11)
	1 Monat nach Auffrischimpfung % seropositiv (95%-KI) hSBA-GMT (95%-KI)	N=67 76% (64-86) 12 (8,52-17)	N=100 98% (93-100) 42 (36-50)
	12 Monate nach Auffrischimpfung % seropositiv (95%-KI) hSBA-GMT (95%-KI)	-	N=291 36 % (31 %-42 %) 3,35 (2,88-3,9)

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

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

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

#### Immunogenität bei Kindern von 6 bis 11 Monaten, 12 bis 23 Monaten und 2 bis 10 Jahren

Die Immunogenität nach zwei Dosen, die Kindern im Alter von 6 bis 26 Monaten in einem Abstand von zwei Monaten verabreicht wurden, wurde in drei Studien geprüft. Tabelle 4 zeigt eine Zusammenfassung der Ergebnisse. Nach der Impfreife mit zwei Dosen bei Säuglingen im Alter von 6–8 Monaten sowie bei Kindern im Alter von 13–15 und 24–26 Monaten zeigte ein hoher Anteil der Geimpften Antikörperantworten mit hohen hSBA-GMT gegen alle Impfstoff-Antigene, Die Ergebnisse waren in beiden Altersgruppen vergleichbar. Daten zur Antikörperpersistenz ein Jahr nach Verabreichung der beiden Dosen im Alter von 13 und 15 Monaten werden ebenfalls in Tabelle 4 dargestellt.

**Tabelle 4. Bakterizide Antikörperantwort im Serum nach einer Impfung mit Bexsero im Alter von 6 und 8 Monaten, 13 und 15 Monaten bzw. 24 und 26 Monaten sowie Persistenz der bakteriziden Antikörper ein Jahr nach beiden im Alter von 13 und 15 Monaten verabreichten Dosen**

Antigen		Altersgruppe		
		6 bis 11 Monate	12 bis 23 Monate	2 bis 10 Jahre
		Impfalter		
		6, 8 Monate	13, 15 Monate	24, 26 Monate
fHbp	<u>1 Monat nach 2. Dosis</u> % seropositiv* (95%-KI) hSBA-GMT** (95%-KI)	N=23 100% (85-100) 250 (173-361)	N=163 100% (98-100) 271 (237-310)	N=105 100% (97-100) 220 (186-261)
	<u>12 Monate nach 2. Dosis</u> % seropositiv (95%-KI) hSBA-GMT (95%-KI)	-	N=68 74% (61-83) 14 (9,4-20)	-
NadA	<u>1 Monat nach 2. Dosis</u> % seropositiv (95%-KI) hSBA-GMT (95%-KI)	N=23 100% (85-100) 534 (395-721)	N=164 100% (98-100) 599 (520-690)	N=103 99% (95-100) 455 (372-556)
	<u>12 Monate nach 2. Dosis</u> % seropositiv (95%-KI) hSBA-GMT (95%-KI)	-	N=68 97% (90-100) 70 (47-104)	-
PorA P1.4	<u>1 Monat nach 2. Dosis</u> % seropositiv (95%-KI) hSBA-GMT (95%-KI)	N=22 95% (77-100) 27 (21-36)	N=164 100% (98-100) 43 (38-49)	N=108 98% (93-100) 27 (23-32)
	<u>12 Monate nach 2. Dosis</u> % seropositiv (95%-KI) hSBA-GMT (95%-KI)	-	N=68 18% (9-29) 1,65 (1,2-2,28)	-
NHBA	<u>1 Monat nach 2. Dosis</u> % seropositiv (95%-KI) hSBA-GMT (95%-KI)	-	N=46 63% (48-77) 11 (7,07-16)	N=100 97% (91-99) 38 (32-45)
	<u>12 Monate nach 2. Dosis</u> % seropositiv (95%-KI) hSBA-GMT (95%-KI)	-	N=65 38% (27-51) 3,7 (2,15-6,35)	-

\* % seropositiv = Prozentualer Anteil der Personen, die einen hSBA  $\geq$  1:4 (in der Altersgruppe 6–11 Monate) bzw. einen hSBA  $\geq$  1:5 (in der Altersgruppe 12–23 Monate und 2–10 Jahre) erreichten.

\*\* GMT = Geometrisches Mittel des Titers.

In einer weiteren Gruppe von 67 Kindern, die nach der Impfung mit Bexsero im Alter von 40 bis 44 Monaten in zwei Erweiterungsstudien (N=36 bzw. 29–31) untersucht wurden, wurde eine Erhöhung der hSBA-Titer für die vier Referenz-Antigene beobachtet. Der Anteil seropositiver Teilnehmer lag bei 100 % für fHbp und NadA, bei 94 % und 90 % für PorA P1.4 sowie bei 89 % und 72 % für NHBA.

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

Jugendliche erhielten zwei Dosen Bexsero in einem Abstand von einem, zwei oder sechs Monaten; Tabelle 5 und 6 zeigen eine Zusammenfassung der Daten. In den Studien mit Erwachsenen wurden die Daten ebenfalls nach zwei Dosen Bexsero ermittelt, die in einem Abstand von einem oder zwei Monaten verabreicht wurden (siehe Tabelle 5).

Die Impfschemata mit zwei Dosen im Abstand von einem oder zwei Monaten zeigten vergleichbare Immunantworten bei Erwachsenen und Jugendlichen. Bei der Impfung von Erwachsenen mit zwei Dosen Bexsero im Abstand von sechs Monaten waren ähnliche Immunantworten ebenfalls vergleichbar.

**Tabelle 5. Bakterizide Antikörperantwort im Serum bei Jugendlichen oder Erwachsenen einen Monat nach zwei Dosen Bexsero, verabreicht in verschiedenen zwei Dosen-Impfschemata**

Antigen		Jugendliche			Erwachsene	
		0, 1 Monate	0, 2 Monate	0, 6 Monate	0, 1 Monate	0, 2 Monate
fHbp	% seropositiv* (95%-KI)	N=638 100% (99-100)	N=319 100% (99-100)	N=86 100% (99-100)	N=28 100% (88-100)	N=46 100% (92-100)
	hSBA-GMT** (95%-KI)	210 (193-229)	234 (209-263)	218 (157-302)	100 (75-133)	93 (71-121)
NadA	% seropositiv (95%-KI)	N=639 100% (99-100)	N=320 99% (98-100)	N=86 99% (94-100)	N=28 100% (88-100)	N=46 100% (92-100)
	hSBA-GMT (95%-KI)	490 (455-528)	734 (653-825)	880 (675-1147)	566 (338-948)	144 (108-193)
PorA P1.4	% seropositiv (95%-KI)	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%-KI)	92 (84-102)	123 (107-142)	140 (101-195)	47 (30-75)	32 (21-48)
NHBA	% seropositiv (95%-KI)	N=46 100% (92-100)	N=46 100% (92-100)	-	-	-
	hSBA-GMT (95%-KI)	99 (76-129)	107 (82-140)	-	-	-

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

\*\* GMT = Geometrisches Mittel des Titers.

In der Studie mit Jugendlichen wird die bakterizide Immunantwort nach zwei Dosen Bexsero nach dem hSBA-Titer zu Studienbeginn stratifiziert (unter 1:4 oder größer/gleich 1:4). Tabelle 6 zeigt zusammenfassend den Anteil der Personen mit schützenden Antikörperantworten und mindestens Vervierfachung des hSBA-Titers einen Monat nach der zweiten Dosis Bexsero im Vergleich zum Titer bei Studienbeginn. Nach der Impfung mit Bexsero zeigte ein hoher Anteil der Personen schützende Antikörperantworten sowie eine Vervierfachung des hSBA-Titers unabhängig vom Antikörperstatus vor der Impfung.

**Tabelle 6. Prozentualer Anteil der Erwachsenen mit schützender Antikörperantwort und mindestens Vervierfachung des Bakterizidie-Titers einen Monat nach zwei Dosen Bexsero verabreicht in verschiedenen Impfschemata, stratifiziert nach Antikörper-Titer vor der Impfung**

Antigen			0, 1 Monate	0, 2 Monate	0, 6 Monate
fHbp	% seropositiv* (95%-KI)	Titer vor Impfung <1:4	N=369 100% (98-100)	N=179 100% (98-100)	N=55 100% (94-100)
		Titer vor Impfung $\geq$ 1:4	N=269 100% (99-100)	N=140 100% (97-100)	N=31 100% (89-100)
	% Vervierfachung (95%-KI)	Titer vor Impfung <1:4	N=369 100% (98-100)	N=179 100% (98-100)	N=55 100% (94-100)
		Titer vor Impfung $\geq$ 1:4	N=268 90% (86-93)	N=140 86% (80-92)	N=31 90% (74-98)
NadA	% seropositiv (95%-KI)	Titer vor Impfung <1:4	N=427 100% (99-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)
		Titer vor Impfung $\geq$ 1:4	N=212 100% (98-100)	N=109 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)
	% Vervierfachung (95%-KI)	Titer vor Impfung <1:4	N=426 99% (98-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)
		Titer vor Impfung $\geq$ 1:4	N=212 96% (93-98)	N=109 95% (90-98)	N=22 95% (77-100)

Antigen			0, 1 Monate	0, 2 Monate	0, 6 Monate
<b>PorA P1.4</b>	% seropositiv (95%-KI)	Titer vor Impfung <1:4	N=427 100% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)
		Titer vor Impfung ≥1:4	N=212 100% (98-100)	N=111 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)
	% Vervierfachung (95%-KI)	Titer vor Impfung <1:4	N=426 99% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)
		Titer vor Impfung ≥1:4	N=211 81% (75-86)	N=111 77% (68-84)	N=22 82% (60-95)
<b>NHBA</b>	% seropositiv (95%-KI)	Titer vor Impfung <1:4	N=2 100% (16-100)	N=9 100% (66-100)	-
		Titer vor Impfung ≥1:4	N=44 100% (92-100)	N=37 100% (91-100)	-
	% Vervierfachung (95%-KI)	Titer vor Impfung <1:4	N=2 100% (16-100)	N=9 89% (52-100)	-
		Titer vor Impfung ≥1:4	N=44 30% (17-45)	N=37 19% (8-35)	-

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

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid  
Histidin  
Saccharose  
Wasser für Injektionszwecke

Angaben zum Adsorbens siehe Abschnitt 2.

### 6.2 Inkompatibilitäten

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

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

Nicht einfrieren.

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

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

0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit Stopfen (Typ-I-Brombutylkautschuk) und Verschlusskappe (Typ-I- oder Typ-II-Kautschuk) mit oder ohne Kanüle.

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

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

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

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

Den Impfstoff vor der Anwendung auf sichtbare Schwebstoffe und Verfärbungen überprüfen. Werden Schwebstoffe und/oder Verfärbungen festgestellt, den Impfstoff verwerfen.

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

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Via Fiorentina 1  
53100 Siena  
Italien

### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

Datum der Erteilung der Zulassung: TT. Monat JJJJ

### **10. STAND DER INFORMATION**

TT.MM.JJJJ

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

## **ANHANG II**

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

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

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

Sandoz GmbH  
Biochemiestraße 10  
A-6250 Kundl  
Österreich

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs (OMV):

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Bellaria-Rosia  
IT-53018 Sovicille-Siena  
Italien

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Via Fiorentina 1  
IT-53100 Siena  
Italien

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

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Bellaria-Rosia  
IT-53018 Sovicille-Siena  
Italien

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

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

- **Amtliche Chargenfreigabe**

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

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

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

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



- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP wird jedes Jahr bis zur Verlängerung vorgelegt.

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, sollten beide gleichzeitig vorgelegt werden.

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen,

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Ecktermins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).;
- innerhalb von 60 Tagen, nachdem ein wichtiger Ecktermin (Pharmakovigilanz oder Risikominimierung) erreicht wurde;
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur.

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Nicht zutreffend.

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

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Eine Dosis (0,5 ml) enthält:

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

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

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionssuspension (0,5 ml)

1 Fertigspritze (0,5 ml Suspension) mit Kanüle

1 Fertigspritze (0,5 ml Suspension) ohne Kanüle

10 Fertigspritzen (je 0,5 ml Suspension) ohne Kanüle

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

Nur zur intramuskulären Anwendung.

Vor Gebrauch gut schütteln.

Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

**8. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

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

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

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.

Via Fiorentina 1

53100 Siena

Italien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)****13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

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

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

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**FERTIGSPRITZE**

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

Bexsero Injektionssuspension  
Meningokokken B-Impfstoff  
IM Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

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

1 Dosis (0,5 ml)

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **Bexsero Injektionssuspension in Fertigspritze**

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

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels bei sich selbst oder bei Ihrem Kind beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

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

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

1. Was ist Bexsero und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Bexsero bei sich selbst oder bei Ihrem Kind beachten?
3. Wie ist Bexsero anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Bexsero aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

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

Bexsero ist ein Impfstoff gegen Meningokokken der Gruppe B.

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

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

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

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Bexsero bei sich selbst oder bei Ihrem Kind beachten?**

##### **Bexsero darf NICHT angewendet werden:**

- Wenn Sie oder Ihr Kind allergisch gegen Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Impfstoffs sind.

##### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Bexsero anwenden, wenn Sie oder Ihr Kind unter Folgendem leiden:

- Schwere Infektion mit Fieber. In diesem Fall wird die Impfung verschoben. Bei kleineren Infekten, beispielsweise bei einer Erkältung, muss die Impfung nicht zwingend verschoben



werden; Sie sollten jedoch zunächst mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal sprechen.

- Hämophilie oder andere Probleme, wegen denen das Blut nicht gerinnen kann, beispielsweise eine Behandlung mit Blutverdünnern (Antikoagulantien). Sprechen Sie zunächst mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.
- Allergie gegen das Antibiotikum Kanamycin. Kanamycin ist, sofern überhaupt, nur in sehr geringen Mengen im Impfstoff vorhanden. Wenn bei Ihnen oder bei Ihrem Kind eine Allergie gegen Kanamycin vorliegen könnte, sprechen Sie zunächst mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

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

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

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

### **Bexsero enthält Natriumchlorid.**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, ist also praktisch „natriumfrei“.

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

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

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

#### **Säuglinge von 2 bis 5 Monaten**

Ihr Kind erhält eine anfängliche Impfreihe mit drei Injektionen, gefolgt von einer vierten Injektion (Auffrischimpfung).

- Die erste Injektion ist im Alter von 2 Monaten zu verabreichen.
- Zwischen den Injektionen muss ein Abstand von mindestens 1 Monat eingehalten werden.
- Im Alter von 12 bis 23 Monaten wird eine Auffrischimpfung (vierte Injektion) verabreicht.

#### **Säuglinge von 6 bis 11 Monaten**

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

- Zwischen den Injektionen muss ein Abstand von mindestens 2 Monaten eingehalten werden.
- Im zweiten Lebensjahr wird eine dritte Injektion (Auffrischimpfung) verabreicht, jedoch frühestens zwei Monate nach der zweiten Injektion.

#### **Kinder von 12 bis 23 Monaten**

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

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

#### **Kinder von 2 bis 10 Jahren**

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

- Zwischen den Injektionen muss ein Abstand von mindestens 2 Monaten eingehalten werden.

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

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

- Zwischen den Injektionen muss ein Abstand von mindestens 1 Monat eingehalten werden.

#### **Erwachsene über 50 Jahren**

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

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

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

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

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

- Schmerz/Druckschmerz an der Injektionsstelle, Hautrötung an der Injektionsstelle, Hautschwellung an der Injektionsstelle, Hautverhärtungen an der Injektionsstelle.

Nach der Anwendung dieses Impfstoffs können auch die nachfolgenden Nebenwirkungen eintreten.

#### **Säuglinge und Kinder (bis zu 10 Jahren)**

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

- Fieber ( $\geq 38$  °C)
- Appetitlosigkeit
- Druckschmerz oder leichter Schmerz an der Injektionsstelle (auch erheblicher Druckschmerz an der Injektionsstelle, durch den das Kind zu schreien/weinen beginnt, wenn die geimpfte Extremität bewegt wird)
- Hautausschlag (gelegentlich nach Auffrischimpfung)
- Schläfrigkeit
- Reizbarkeit
- Ungewöhnliches Schreien/Weinen
- Erbrechen
- Diarrhö

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

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

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

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

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

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

- Schmerz an der Injektionsstelle mit daraus folgendem Unvermögen, alltägliche Verrichtungen auszuüben
- Muskel- und Gelenkschmerz
- Übelkeit
- Allgemeines Unwohlsein
- Kopfschmerz

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

## 5. Wie ist Bexsero aufzubewahren?

Bewahren Sie diesen Impfstoff für Kinder unzugänglich auf.

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

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

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

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Bexsero enthält

Eine Dosis (0,5 ml) enthält:

Wirkstoffe:

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

<sup>1</sup> in *E. coli*-Zellen mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt  
<sup>2</sup> an Aluminiumhydroxid (0,5 mg Al<sup>3+</sup>) adsorbiert.

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

Sonstige Bestandteile:

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

### Wie Bexsero aussieht und Inhalt der Packung

Bexsero ist eine Injektionssuspension in einer Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit Stopfen (Typ-I-Brombutylkautschuk) und Verschlusskappe (Typ-I- oder Typ-II-Kautschuk) mit oder ohne Kanüle.

Packung mit 1 oder 10 Spritzen.  
Die Suspension ist eine weiße, opaleszente Flüssigkeit.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### Pharmazeutischer Unternehmer

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Via Fiorentina 1

53100 Siena  
Italien.

**Hersteller**

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Bellaria-Rosia  
53018 Sovicille (Siena)  
Italien.

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

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Tél/Tel: +39 0577 243638  
Italië/Italie/Italien

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Tél/Tel: +39 0577 243638  
Italie/Italien

**България**

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Тел.: +39 0577 243638  
Италия

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Vakcina Divízió  
Bartók Béla út 43-47.  
H-1114 Budapest  
Tel.: + 36 1279 1744

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Vaccines & Diagnostics  
Gemini B  
Na Pankráci 1724/129  
140 00 Prague 4  
Czech Republic  
+420 225 775 111

**Malta**

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Tel: +39 0577 243638  
L-Italja

**Danmark**

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Tlf: +39 0577 243638  
Italien

**Nederland**

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Tel: +39 0577 243638  
Italië

**Deutschland**

Novartis Vaccines Vertriebs GmbH  
Rudolf-Diesel-Ring 27  
D-83607 Holzkirchen  
Tel: + 49 (8024) 646 5777

**Norge**

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Tlf: +39 0577 243638  
Italia

**Eesti**

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Tel: +39 0577 243638  
Itaalia

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**Polska**

Novartis Poland Sp. z. o. o.  
Marynarska 15  
02-674 Warszawa  
Polska  
Tel: +48 22 3754888

**España**

Novartis Vaccines and Diagnostics, S.L.  
Gran Via de les Corts Catalanes 764  
08013 Barcelona  
tel: +34 93.306.42.00

**France**

Novartis Vaccines and Diagnostics SAS  
10 rue Chevreul  
92 150 Suresnes France  
tél: 00 33 1 55 49 00 30

**Ireland**

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Tel: +39 0577 243638  
Italy

**Ísland**

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Sími: +39 0577 243638  
Ítalía

**Italia**

Novartis Vaccines and Diagnostics s.r.l.  
Via Fiorentina 1  
53100 Siena  
Tel: 800867121

**Κύπρος**

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Τηλ: +39 0577 243638  
Ιταλία

**Latvija**

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Tel: +39 0577 243638  
Itālija

**Lietuva**

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Tel: +39 0577 243638  
Italija

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Rua do Centro Empresarial, Edifício 8  
Quinta da Beloura  
2710-444 Sintra  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Tel: +39 0577 243638  
Italia

**Slovenija**

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Tel: +39 0577 243638  
Italija

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Galvaniho 15/A  
821 08 Bratislava  
Slovenská republika  
Tel: + 421 2 5070 6111

**Suomi/Finland**

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Puh/Tel: +39 0577 243638  
Italia/Italien

**Sverige**

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.  
Tel: +39 0577 243638  
Italien

**United Kingdom**

Novartis Vaccines and Diagnostics Limited  
Gaskill Road Speke  
Liverpool L24 9GR  
Tel: +44(0) 845 745 1500

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

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

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

Beim Lagern kann sich eine feine, cremefarbene Ablagerung in der Fertigspritze mit der Suspension bilden. Die Fertigspritze vor Gebrauch gut schütteln, bis eine homogene Suspension entstanden ist.

Den Impfstoff vor der Anwendung auf sichtbare Schwebstoffe und Verfärbungen` überprüfen. Werden Schwebstoffe und/oder Verfärbungen festgestellt, den Impfstoff verwerfen.

Nicht einfrieren.

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

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

Der Impfstoff darf nur intramuskulär injiziert werden.

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