

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Bexsero suspension injectable en seringue préremplie
Vaccin méningococcique groupe B (ADNr, composant, adsorbé)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une dose (0,5 ml) contient :

Protéine de fusion recombinante NHBA de <i>Neisseria meningitidis</i> groupe B ^{1, 2, 3}	50 microgrammes
Protéine recombinante NadA de <i>Neisseria meningitidis</i> groupe B ^{1, 2, 3}	50 microgrammes
Protéine de fusion recombinante fHbp de <i>Neisseria meningitidis</i> groupe B ^{1, 2, 3}	50 microgrammes
Vésicules de membrane externe (OMV) de <i>Neisseria meningitidis</i> groupe B, souche NZ98/254 mesurée en tant que proportion de l'ensemble des protéines contenant l'antigène PorA P1.4 ²	25 microgrammes

¹ produite dans des cellules d'*E. coli* par la technique de l'ADN recombinant

² adsorbée sur hydroxyde d'aluminium (0,5 mg Al³⁺)

³ NHBA (antigène de liaison à l'héparine de *Neisseria*), NadA (adhésine A de *Neisseria*), fHbp (protéine de liaison du facteur H)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.

Suspension liquide blanche opalescente.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Bexsero est indiqué pour l'immunisation active des sujets à partir de l'âge de 2 mois contre l'infection invasive méningococcique causée par *Neisseria meningitidis* de groupe B. L'impact de l'infection invasive à différentes tranches d'âge ainsi que la variabilité épidémiologique des antigènes des souches du groupe B dans différentes zones géographiques doivent être pris en compte lors de la vaccination. Voir rubrique 5.1 pour plus d'informations sur la protection contre les souches spécifiques au groupe B.

Ce vaccin doit être utilisé conformément aux recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Tableau 1. Résumé de la posologie

Age lors de la première dose	Primovaccination	Intervalles entre les doses de primovaccination	Rappel
Nourrissons de 2 à 5 mois ^a	Trois doses de 0,5 ml chacune	1 mois minimum	Oui, une dose entre l'âge de 12 et 15 mois avec un intervalle d'au moins 6 mois entre la primovaccination et la dose de rappel ^{b, c}
	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	
Nourrissons de 6 à 11 mois	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Oui, une dose au cours de la deuxième année de vie avec un intervalle d'au moins 2 mois entre la primovaccination et la dose de rappel ^c
Enfants de 12 à 23 mois	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Oui, une dose avec un intervalle de 12 à 23 mois entre la primovaccination et la dose de rappel ^c
Enfants de 2 à 10 ans	Deux doses de 0,5 ml chacune	1 mois minimum	Selon les recommandations officielles, une dose de rappel peut être envisagée chez les sujets présentant un risque continu d'exposition à infection méningococcique ^d
Adolescents (à partir de 11 ans) et adultes*			

^a La première dose ne doit pas être administrée avant l'âge de 2 mois. La sécurité et l'efficacité de Bexsero chez les nourrissons de moins de 8 semaines n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

^b En cas de retard, la dose de rappel ne devrait pas être administrée au-delà de l'âge de 24 mois.

^c Voir rubrique 5.1. La nécessité et le moment d'administration d'autres doses de rappel n'ont pas encore été déterminés.

^d Voir rubrique 5.1.

* Il n'existe aucune donnée chez les adultes de plus de 50 ans.

Mode d'administration

Le vaccin est administré par une injection intramusculaire profonde, de préférence dans la face antérolatérale de la cuisse chez le nourrisson ou dans la région du muscle deltoïde du haut du bras chez les sujets plus âgés.

Des sites d'injection distincts doivent être utilisés si plusieurs vaccins sont administrés simultanément.

Le vaccin ne doit pas être injecté par voie intraveineuse, sous-cutanée ni intradermique et ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins dans la même seringue.

Pour les instructions concernant la manipulation du vaccin avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tracabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Comme pour les autres vaccins l'administration de Bexsero doit être reportée chez des sujets souffrant de maladie fébrile sévère aiguë. Toutefois, la présence d'une infection mineure, telle qu'un rhume, ne doit pas entraîner le report de la vaccination.

Ne pas injecter par voie intravasculaire.

Comme pour tout vaccin injectable, un traitement médical approprié et une surveillance adéquate doivent toujours être disponibles en cas de réaction anaphylactique consécutive à l'administration du vaccin.

Des réactions en rapport avec l'anxiété, y compris des réactions vaso-vagales (syncope), de l'hyperventilation ou des réactions en rapport avec le stress peuvent survenir lors de la vaccination comme réaction psychogène à l'injection avec une aiguille (voir rubrique 4.8). Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter toute blessure en cas d'évanouissement.

Ce vaccin ne doit pas être administré aux patients ayant une thrombocytopénie ou tout autre trouble de la coagulation qui serait une contre-indication à une injection par voie intramusculaire, à moins que le bénéfice potentiel ne soit clairement supérieur aux risques inhérents à l'administration.

Comme tout vaccin, la vaccination par Bexsero peut ne pas protéger tous les sujets vaccinés. Il n'est pas attendu que Bexsero assure une protection contre la totalité des souches de méningocoque B en circulation (voir rubrique 5.1).

Comme pour de nombreux vaccins, les professionnels de santé doivent savoir qu'une élévation de la température corporelle peut survenir suite à la vaccination des nourrissons et des enfants (de moins de 2 ans). L'administration d'antipyrétiques à titre prophylactique pendant et juste après la vaccination peut réduire l'incidence et la sévérité des réactions fébriles post-vaccinales. Un traitement antipyrétique doit être mis en place conformément aux recommandations locales chez les nourrissons et les enfants (de moins de 2 ans).

Les personnes dont la réponse immunitaire est altérée soit par la prise d'un traitement immunosuppresseur, une anomalie génétique ou par d'autres causes, peuvent avoir une réponse en anticorps réduite après vaccination.

Des données d'immunogénicité sont disponibles chez les patients présentant un déficit en complément, une asplénie ou une dysfonction splénique (voir rubrique 5.1).

Les personnes ayant des déficits héréditaires du complément (par exemple les déficits en C3 ou C5) et les personnes recevant un traitement inhibiteur de l'activation de la fraction terminale du complément (par exemple, l'écilizumab) ont un risque accru de maladie invasive due à *Neisseria meningitidis* du groupe B, même après avoir développé des anticorps après vaccination par Bexsero.

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de Bexsero chez les sujets de plus de 50 ans et il existe des données limitées chez les patients atteints de maladies chroniques.

Le risque potentiel d'apnée et la nécessité d'une surveillance respiratoire pendant 48 à 72 heures doivent soigneusement être pris en compte lors de l'administration des doses de primovaccination chez des grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins), en particulier chez ceux ayant des antécédents d'immaturité respiratoire. En raison du bénéfice élevé de la vaccination chez ces nourrissons, l'administration ne doit pas être suspendue ou reportée.

La kanamycine est utilisée au début du procédé de fabrication et est éliminée au cours des étapes ultérieures de la fabrication. Les taux de kanamycine éventuellement détectables dans le vaccin final sont inférieurs à 0,01 microgramme par dose.

L'innocuité de Bexsero chez les sujets sensibles à la kanamycine n'a pas été établie.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Utilisation avec d'autres vaccins

Bexsero peut être administré de manière concomitante avec tous les antigènes vaccinaux suivants, qu'il s'agisse de vaccins monovalents ou combinés : diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire, *Haemophilus influenzae* de type b, poliomyélite inactivée, hépatite B, pneumococcique heptavalent conjugué, rougeole, oreillons, rubéole, varicelle et méningococcique conjugué des sérogroupes A, C, W, Y.

Des études cliniques ont démontré que les réponses immunitaires des vaccins de routine co-administrés n'étaient pas affectées par l'administration concomitante de Bexsero, leurs taux de réponse en anticorps étant non-inférieurs à ceux des vaccins de routine administrés seuls. Des résultats contradictoires ont été obtenus d'une étude à l'autre concernant les réponses au poliovirus inactivé de type 2 et au sérotype 6B du vaccin pneumococcique conjugué et des titres inférieurs d'anticorps contre un des antigènes de la coqueluche, la pertactine, ont également été constatés, mais ces données ne suggèrent pas une interférence cliniquement significative.

En raison d'un risque accru de fièvre, de sensibilité au niveau du site d'injection, de changements d'habitudes alimentaires et d'irritabilité lorsque Bexsero est co-administré avec les vaccins ci-dessus, des vaccinations séparées peuvent être envisagées lorsque cela est possible. L'utilisation prophylactique de paracétamol réduit l'incidence et la sévérité de la fièvre sans affecter l'immunogénicité de Bexsero ou des vaccins de routine. L'effet des antipyrétiques autres que le paracétamol sur la réponse immunitaire n'a pas été étudié.

L'administration concomitante de Bexsero avec des vaccins autres que ceux mentionnés ci-dessus n'a pas été étudiée.

En cas d'administration concomitante avec d'autres vaccins, Bexsero doit être injecté dans un site distinct (voir rubrique 4.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données cliniques disponibles sur les grossesses exposées au vaccin sont insuffisantes.

Le risque potentiel pour les femmes enceintes est inconnu. Néanmoins, la vaccination ne doit pas être écartée en présence d'un risque manifeste d'exposition à une infection méningococcique.

Une étude au cours de laquelle des lapines ont reçu une dose de Bexsero environ 10 fois plus élevée que la dose humaine équivalente rapportée à la masse corporelle n'a montré aucun signe de toxicité maternelle ou fœtale et aucun effet sur la grossesse, le comportement maternel, la fécondité de la femelle ni sur le développement postnatal.

Allaitement

Aucune information n'est disponible sur la sécurité du vaccin chez la femme et son enfant pendant l'allaitement. Le rapport bénéfices/risques doit être examiné avant de prendre la décision de vacciner pendant l'allaitement.

Aucune réaction indésirable n'a été constatée chez les lapines vaccinées en gestation ni chez leur descendance jusqu'au 29^e jour d'allaitement. Bexsero était immunogène chez les animaux en gestation

vaccinés avant l'allaitement et des anticorps ont été détectés chez leur descendance, bien que les taux d'anticorps dans le lait n'aient pas été déterminés.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur la fécondité chez l'humain.

Aucun effet sur la fertilité des femelles n'a été constaté dans les études effectuées chez l'animal.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Bexsero n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Néanmoins, certains des effets mentionnés dans la rubrique 4.8 « Effets indésirables » peuvent affecter temporairement la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité de Bexsero a été évaluée lors de 17 études, dont 10 essais cliniques randomisés contrôlés portant sur 10 565 sujets (âgés de 2 mois minimum) ayant reçu au moins une dose de Bexsero. Parmi les sujets vaccinés par Bexsero, 6 837 étaient des nourrissons et des enfants (de moins de 2 ans), 1 051 étaient des enfants (entre 2 et 10 ans) et 2 677 étaient des adolescents et des adultes. Parmi les nourrissons ayant reçu les doses de primovaccination de Bexsero, 3 285 ont reçu une dose de rappel au cours de leur deuxième année de vie..

Chez les nourrissons et les enfants (de moins de 2 ans), les réactions indésirables locales et systémiques les plus fréquemment observées lors des essais cliniques étaient : sensibilité et érythème au site d'injection, fièvre et irritabilité.

Dans les études cliniques menées chez les nourrissons vaccinés à 2, 4 et 6 mois, la fièvre (≥ 38 °C) était rapportée chez 69 % à 79 % des sujets lorsque Bexsero était co-administré avec des vaccins de routine (contenant les antigènes suivants : pneumococcique heptavalent conjugué, diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire, hépatite B, poliomyélite inactivée et *Haemophilus influenzae* de type b), contre 44 % à 59 % des sujets recevant les vaccins de routine seuls. Une utilisation plus fréquente d'antipyrétiques était également rapportée chez les nourrissons vaccinés par Bexsero et des vaccins de routine. Lorsque Bexsero était administré seul, la fréquence de la fièvre était similaire à celle associée aux vaccins de routine administrés aux nourrissons pendant les essais cliniques. Les cas de fièvre suivaient généralement un schéma prévisible, se résolvant généralement le lendemain de la vaccination.

Chez les adolescents et les adultes, les réactions indésirables locales et systémiques les plus fréquemment observées étaient : douleur au point d'injection, malaise et céphalée.

Aucune augmentation de l'incidence ou de la sévérité des réactions indésirables n'a été constatée avec les doses successives du schéma de vaccination.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables (consécutifs à la primovaccination ou à la dose de rappel) considérés comme étant au moins probablement liés à la vaccination ont été classés par fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit :

Très fréquent :	($\geq 1/10$)
Fréquent :	($\geq 1/100$ à $< 1/10$)
Peu fréquent :	($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)
Rare :	($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)
Très rare :	($< 1/10\ 000$)

Fréquence indéterminée : (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de sévérité décroissante.

Outre les événements rapportés lors des essais cliniques, les réactions spontanées rapportées dans le monde pour Bexsero depuis sa commercialisation sont décrites dans la liste ci dessous. Comme ces réactions ont été rapportées volontairement à partir d'une population de taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'estimer de façon fiable leur fréquence. Ces réactions sont, en conséquence, listées avec une fréquence indéterminée.

Nourrissons et enfants (jusqu'à l'âge de 10 ans)

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquence indéterminée : lymphadénopathie

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée : réactions allergiques (y compris réactions anaphylactiques)

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquent : troubles alimentaires

Affections du système nerveux

Très fréquent : somnolence, pleurs inhabituels, céphalée

Peu fréquent : convulsions (y compris convulsions fébriles)

Fréquence indéterminée : épisode d'hypotonie-hyporéactivité, irritation des méninges (des signes d'irritation des méninges, tels qu'une raideur de la nuque ou une photophobie, ont été rapportés sporadiquement peu de temps après la vaccination. Ces symptômes ont été de nature légère et transitoire)

Affections vasculaires

Peu fréquent : pâleur (rare après le rappel)

Rare : syndrome de Kawasaki

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : diarrhée, vomissements (peu fréquents après le rappel)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent : rash (enfants âgés de 12 à 23 mois) (peu fréquent après le rappel)

Fréquent : rash (nourrissons et enfants âgés de 2 à 10 ans)

Peu fréquent : eczéma

Rare : urticaire

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Très fréquent : arthralgies

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : fièvre (≥ 38 °C), sensibilité au niveau du site d'injection (y compris sensibilité sévère au site d'injection définie par des pleurs lors d'un mouvement du membre ayant reçu l'injection), érythème au site d'injection, gonflement du site d'injection, induration au site d'injection, irritabilité

Peu fréquent : fièvre (≥ 40 °C)

Fréquence indéterminée : réactions au site d'injection (incluant un gonflement étendu du membre vacciné, vésicules au point d'injection ou autour du site d'injection et nodule au site d'injection pouvant persister pendant plus d'un mois)

Adolescents (à partir de 11 ans) et adultes

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquence indéterminée : lymphadénopathie

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée : réactions allergiques (y compris réactions anaphylactiques)

Affections du système nerveux

Très fréquent : céphalée

Fréquence indéterminée : syncope ou réaction vaso-vagale à l'injection, irritation des méninges (des signes d'irritation des méninges, tels qu'une raideur de la nuque ou une photophobie, ont été rapportés sporadiquement peu de temps après la vaccination. Ces symptômes ont été de nature légère et transitoire)

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : nausées

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquence indéterminée : rash

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Très fréquent : myalgies, arthralgies

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : douleur au point d'injection (y compris douleur sévère au point d'injection définie par une incapacité à mener à bien des activités quotidiennes normales), gonflement du site d'injection, induration au point d'injection, érythème au site d'injection, malaise

Fréquence indéterminée : fièvre, réactions au site d'injection (incluant gonflement étendu du membre vacciné, vésicules au point d'injection ou autour du site d'injection et nodule au site d'injection pouvant persister plus d'un mois)

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

L'expérience concernant le surdosage est limitée. En cas de surdosage, le contrôle des fonctions vitales et un traitement symptomatique éventuel sont recommandés.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : vaccins méningococciques, Code ATC : J07AH09

Mécanisme d'action

L'immunisation par Bexsero vise à stimuler la production d'anticorps bactéricides qui reconnaissent les antigènes vaccinaux NHBA, NadA, fHbp et PorA P1.4 (l'antigène immunodominant présent dans le composant OMV) et sont considérés comme protecteurs contre l'infection invasive à méningocoque (IIM). Comme ces antigènes sont exprimés différemment en fonction des souches, les méningocoques qui les expriment à des taux suffisants sont susceptibles d'être tués par les anticorps produits par le vaccin. Le MATS (Meningococcal Antigen Typing System) a été développé pour corréler les profils antigéniques de différentes souches de bactéries méningococciques B à la destruction de ces souches lors de l'étude de l'activité bactéricide du sérum en présence de complément humain (hSBA). L'analyse d'environ 1 000 isolats de souches invasives de méningocoques B prélevés entre 2007 et 2008 dans 5 pays européens a montré que, selon le pays d'origine, entre 73 et 87 % des isolats de méningocoques B

présentaient un profil antigénique MATS couvert par le vaccin. Dans l'ensemble, 78 % (intervalle de confiance à 95 % (IC 95%) : 63-90) du millier de souches étaient potentiellement sensibles aux anticorps induits par la vaccination.

Efficacité clinique

L'efficacité de Bexsero n'a pas été évaluée dans le cadre d'essais cliniques. L'efficacité du vaccin a été déduite en démontrant l'induction de réponses en anticorps bactéricides dans le sérum vis-à-vis de chacun des antigènes vaccinaux (voir rubrique Immunogénicité). L'efficacité et l'impact du vaccin ont été démontrés dans les situations de vie réelle.

Impact de la vaccination sur l'incidence de la maladie

Au Royaume-Uni, Bexsero a été introduit dans le programme national de vaccination (PNV) en septembre 2015 en utilisant un schéma à deux doses chez les nourrissons (aux âges de 2 et 4 mois) suivi d'une dose de rappel (à l'âge de 12 mois). Dans ce contexte, Public Health England (PHE) a mené une étude observationnelle de 3 ans au niveau national couvrant l'ensemble de la cohorte de naissance. Après trois ans de programme, une réduction statistiquement significative de 75 % [taux d'incidence de 0,25 (IC 95 % : 0,19-0,36)] des cas d'IIM de séro groupe B a été observée chez les nourrissons éligibles au vaccin, indépendamment du statut vaccinal des nourrissons ou de la couverture prévue de la souche méningococcique du groupe B.

En Australie-Méridionale, plus de 30 000 étudiants âgés de 16 à 19 ans (dont 91% de lycéens) ont reçu deux doses de Bexsero à un intervalle d'un à trois mois. Dans une analyse de série chronologique interrompues, une réduction statistiquement significative de 71 % (IC 95 % : 15-90) des cas d'IIM de séro groupe B a été observée au cours des deux années de suivi (de juillet 2017 à juin 2019).

Immunogénicité

Les réponses en anticorps bactéricides du sérum à chacun des antigènes vaccinaux NadA, fHbp, NHBA et PorA P1.4 ont été évaluées en utilisant quatre souches de référence de méningocoques B. Les anticorps bactéricides contre ces souches ont été mesurés par l'étude de l'activité bactéricide du sérum en utilisant du sérum humain comme source de complément (hSBA). Nous ne disposons pas de données pour tous les schémas vaccinaux utilisant la souche de référence pour le NHBA.

La plupart des études principales d'immunogénicité étaient des essais cliniques randomisés, contrôlés et multicentriques. L'immunogénicité a été évaluée chez les nourrissons, les enfants, les adolescents et les adultes.

Immunogénicité chez les nourrissons et les enfants

Dans les études sur des nourrissons, les participants ont reçu trois doses de Bexsero à l'âge de 2, 4 et 6 mois ou de 2, 3 et 4 mois et une dose de rappel dans leur deuxième année de vie, dès l'âge de 12 mois. Du sérum a été prélevé avant la vaccination, un mois après la troisième dose de vaccin (voir tableau 2) et un mois après la dose de rappel (voir tableau 3). Dans une étude d'extension, la persistance de la réponse immunitaire a été évaluée un an après la dose de rappel (voir tableau 3). L'immunogénicité après deux ou trois doses suivies d'un rappel a été évaluée chez des nourrissons âgés de 2 à 5 mois dans une autre étude clinique. L'immunogénicité après deux doses a également été documentée dans une autre étude menée sur des nourrissons âgés de 6 à 8 mois à l'inclusion (voir tableau 4).

Les enfants non vaccinés auparavant ont également reçu deux doses au cours de la deuxième année de vie, la persistance des anticorps ayant été mesurée un an après la deuxième dose de vaccin (voir tableau 4).

Immunogénicité chez les nourrissons âgés entre 2 et 5 mois

Primovaccination en 3 doses suivie d'une dose de rappel.

Les résultats d'immunogénicité un mois après trois doses de Bexsero administrées à l'âge de 2, 3 et 4 mois et 2, 4 et 6 mois sont résumés dans le tableau 2. Les réponses en anticorps bactéricides un mois après la troisième dose de vaccin contre les souches méningococciques de référence étaient élevées contre les antigènes fHbp, NadA et PorA P1.4 dans les deux schémas vaccinaux de Bexsero. Les réponses bactéricides contre l'antigène NHBA étaient également élevées chez les nourrissons vaccinés selon le schéma à 2, 4, 6 mois, mais cet antigène semblait moins immunogène dans le schéma à 2, 3, 4 mois. Les conséquences cliniques de l'immunogénicité réduite de l'antigène NHBA dans ce schéma sont inconnues.

Tableau 2. Réponses en titres d'anticorps bactéricides sériques un mois après la troisième dose de Bexsero administrée selon le schéma à 2, 3, 4 mois ou à 2, 4, 6 mois

Antigène		Etude V72P13 2, 4, 6 mois	Etude V72P12 2, 3, 4 mois	Etude V72P16 2, 3, 4 mois
fHbp	% séropositifs* (IC à 95 %)	N=1 149 100 % (99-100)	N=273 99 % (97-100)	N=170 100 % (98-100)
	MGT hSBA** (IC à 95 %)	91 (87-95)	82 (75-91)	101 (90-113)
NadA	% séropositifs* (IC à 95 %)	N=1 152 100 % (99-100)	N=275 100 % (99-100)	N=165 99 % (97-100)
	MGT hSBA** (IC à 95 %)	635 (606-665)	325 (292-362)	396 (348-450)
PorA P1.4	% séropositifs* (IC à 95 %)	N=1 152 84 % (82-86)	N=274 81 % (76-86)	N=171 78 % (71-84)
	MGT hSBA** (IC à 95 %)	14 (13-15)	11 (9,14-12)	10 (8,59-12)
NHBA	% séropositifs* (IC à 95 %)	N=100 84 % (75-91)	N=112 37 % (28-46)	N=35 43 % (26-61)
	MGT hSBA** (IC à 95 %)	16 (13-21)	3,24 (2,49-4,21)	3,29 (1,85-5,83)

* % séropositifs = pourcentage de sujets ayant obtenu un hSBA \geq 1:5.

** MGT = moyenne géométrique des titres.

Les données sur la persistance des anticorps bactéricides 8 mois après la vaccination par Bexsero à l'âge de 2, 3 et 4 mois et 6 mois après la vaccination par Bexsero à l'âge de 2, 4 et 6 mois (avant le rappel), ainsi que les données de rappel après l'administration d'une quatrième dose de Bexsero à l'âge de 12 mois sont résumées dans le tableau 3. La persistance de la réponse immunitaire un an après la dose de rappel est également présentée dans le tableau 3.

Tableau 3. Réponses en titres d'anticorps bactéricides sériques après un rappel à l'âge de 12 mois suivant une primovaccination administrée selon le schéma à 2, 3 et 4 mois ou à 2, 4 et 6 mois, et persistance des titres bactéricides un an après le rappel

Antigène		2, 3, 4, 12 mois	2, 4, 6, 12 mois
fHbp	avant le rappel*	N=81 58 % (47-69) 5,79 (4,54-7,39)	N=426 82 % (78-85) 10 (9,55-12)
	1 mois après le rappel	N=83 100 % (96-100) 135 (108-170)	N=422 100 % (99-100) 128 (118-139)
	12 mois après le rappel	-	N=299 62 % (56-67) 6,5 (5,63-7,5)
NadA	avant le rappel	N=79 97 % (91-100) 63 (49-83)	N=423 99 % (97-100) 81 (74-89)
	1 mois après le rappel	N=84 100 % (96-100) 1 558 (1 262-1 923)	N=421 100 % (99-100) 1 465 (1 350-1 590)
	12 mois après le rappel	-	N=298 97 % (95-99) 81 (71-94)
PorA P1.4	avant le rappel	N=83 19 % (11-29) 1,61 (1,32-1,96)	N=426 22 % (18-26) 2,14 (1,94-2,36)
	1 mois après le rappel	N=86 97 % (90-99) 47 (36-62)	N=424 95 % (93-97) 35 (31-39)
	12 mois après le rappel	-	N=300 17 % (13-22) 1,91 (1,7-2,15)
NHBA	avant le rappel	N=69 25 % (15-36) 2,36 (1,75-3,18)	N=100 61 % (51-71) 8,4 (6,4-11)
	1 mois après le rappel	N=67 76 % (64-86) 12 (8,52-17)	N=100 98 % (93-100) 42 (36-50)
	12 mois après le rappel	-	N=291 36 % (31-42 %) 3,35 (2,88-3,9)

* Les données précédant le rappel à 12 mois = persistance des anticorps bactéricides 8 mois (schéma 2-3-4 mois) ou 6 mois (schéma 2-4-6 mois) après la dernière dose de Bexsero ;

** % séropositifs = pourcentage de sujets ayant obtenu un hSBA \geq 1:5.

*** MGT = moyenne géométrique des titres.

Une diminution des titres d'anticorps contre les antigènes PorA P1.4 et fHbp (atteignant respectivement 9 à 10 % et 12 à 20 % des sujets avec un hSBA \geq 1:5) a été observée lors d'une étude supplémentaire chez des enfants de 4 ans qui avaient reçu toutes les doses de primovaccination et les doses de rappel lorsqu'ils étaient nourrissons. Dans la même étude, la réponse à une dose de rappel témoignait d'une mémoire immunitaire puisque 81 % à 95 % des sujets ont obtenu un hSBA \geq 1:5 pour l'antigène PorA P1.4 et 97 % à 100 % pour l'antigène fHbp après une dose de rappel. La signification clinique de cette observation et la nécessité de doses de rappel supplémentaires afin de maintenir une protection immunitaire à plus long terme n'ont pas été établis.

Primovaccination en deux doses suivie d'une dose de rappel

L'immunogénicité après l'administration des deux premières doses (à l'âge de 3 mois et demi et 5 mois) ou des trois premières doses (à l'âge de 2 mois et demi, 3 mois et demi et 5 mois) de Bexsero, suivies d'une dose de rappel chez les nourrissons débutant la primovaccination entre l'âge de 2 et 5 mois a été évaluée au cours d'une étude clinique additionnelle de phase III. Les pourcentages de sujets séropositifs (c'est-à-dire atteignant un hSBA d'au moins 1:4) variaient de 44 % à 100 % un mois après la seconde dose et de 55 % à 100 % un mois après la troisième dose. Un mois après la dose de rappel administrée 6 mois après la dernière dose de primovaccination, les pourcentages de sujets séropositifs variaient de 87 % à 100 % pour le schéma vaccinal en 2 doses, et de 83 % à 100 % pour le schéma vaccinal en trois doses.

La persistance des anticorps a été évaluée dans une étude d'extension chez des enfants âgés de 3 à 4 ans. Des pourcentages comparables de sujets séropositifs 2 à 3 ans après vaccination par Bexsero ont été observés chez les sujets vaccinés avec 2 doses suivies d'une dose de rappel (de 35 à 91 %) et chez les sujets vaccinés avec 3 doses suivies d'une dose de rappel (de 36 à 84 %).

Dans la même étude, la réponse à une dose supplémentaire, administrée 2 à 3 ans après la dose de rappel, indiquait une mémoire immunologique, reflétée par une forte réponse anticorps contre tous les antigènes de Bexsero, variant respectivement de 81 % à 100 % et de 70 % à 99 %. Ces observations concordent avec une vaccination du nourrisson selon un schéma vaccinal de primovaccination en 2 ou 3 doses suivi d'une dose de rappel de Bexsero.

Immunogénicité chez les nourrissons entre 6 et 11 mois, et les enfants entre 12 et 23 mois

L'immunogénicité après l'administration de deux doses à deux mois d'intervalle chez des enfants âgés de 6 à 23 mois a été documentée dans deux études dont les résultats sont résumés dans le tableau 4. Les taux de séroréponse et les MGT hSBA contre chacun des antigènes vaccinaux étaient élevés et similaires après le schéma à deux doses chez les nourrissons de 6 à 8 mois et chez les enfants de 13 à 15 mois. Les données sur la persistance des anticorps un an après les deux doses à l'âge de 13 et 15 mois sont également résumées dans le tableau 4.

Tableau 4. Réponses en anticorps bactéricides sériques après une vaccination par Bexsero à l'âge de 6 et 8 mois ou 13 et 15 mois et persistance des anticorps bactéricides un an après les deux doses à 13 et 15 mois

Antigène		Tranche d'âge	
		6 à 11 mois	12 à 23 mois
		Age de la vaccination	
		6, 8 mois	13, 15 mois
fHbp	<u>1 mois après la 2^{ème} dose</u> % séropositifs* (IC à 95 %) MGT hSBA** (IC à 95 %)	N=23 100 % (85-100) 250 (173-361)	N=163 100 % (98-100) 271 (237-310)
	<u>12 mois après la 2^{ème} dose</u> % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N=68 74 % (61-83) 14 (9,4-20)
NadA	<u>1 mois après la 2^{ème} dose</u> % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	N=23 100 % (85-100) 534 (395-721)	N=164 100 % (98-100) 599 (520-690)
	<u>12 mois après la 2^{ème} dose</u> % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N=68 97 % (90-100) 70 (47-104)
PorA P1.4	<u>1 mois après la 2^{ème} dose</u> % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	N=22 95 % (77-100) 27 (21-36)	N=164 100 % (98-100) 43 (38-49)
	<u>12 mois après la 2^{ème} dose</u> % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N=68 18 % (9-29) 1,65 (1,2-2,28)
NHBA	<u>1 mois après la 2^{ème} dose</u> % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N=46 63 % (48-77) 11 (7,07-16)
	<u>12 mois après la 2^{ème} dose</u> % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N=65 38 % (27-51) 3,7 (2,15-6,35)

* % séropositifs = pourcentage de sujets ayant atteint un hSBA \geq 1:4 (dans la tranche d'âge de 6 à 11 mois) et un hSBA \geq 1:5 (dans la tranche d'âge de 12 à 23 mois).

** MGT = moyenne géométrique des titres.

Immunogénicité chez les enfants âgés de 2 à 10 ans

L'immunogénicité après deux doses de Bexsero administrées soit à un ou deux mois d'intervalle chez les enfants de 2 à 10 ans a été évaluée dans une étude clinique initiale de phase III et son étude d'extension. Dans l'étude initiale, dont les résultats sont résumés dans le tableau 5, les participants ont reçu deux doses de Bexsero à deux mois d'intervalle. Les taux de séropositivité et les MGT en hSBA contre chacun des antigènes du vaccin étaient élevés après un schéma vaccinal de deux doses chez les enfants (tableau 5).

Tableau 5. Réponses en anticorps bactéricides sériques 1 mois après administration de la deuxième dose de Bexsero chez les enfants âgés de 2 à 10 ans avec un intervalle de 2 mois entre les 2 doses.

Antigène		Age de 2 à 5 ans	Age de 6 à 10 ans
fHbp	% séropositif* (IC à 95 %)	N=99 100 % (96-100)	N=287 99 % (96-100)
	hSBA MGT** (IC à 95 %)	140 (112-175)	112 (96-130)
NadA	% séropositif* (IC à 95 %)	N=99 99 % (95-100)	N=291 100 % (98-100)
	hSBA MGT** (IC à 95 %)	584 (466-733)	457 (392-531)
PorA P1.4	% séropositif* (IC à 95%)	N=100 98 % (93-100)	N=289 99 % (98-100)
	hSBA MGT** (IC à 95 %)	42 (33-55)	40 (34-48)
NHBA	% séropositif* (IC à 95 %)	N=95 91 % (83-96)	N=275 95 % (92-97)
	hSBA MGT** (IC à 95 %)	23 (18-30)	35 (29-41)

* % séropositifs = pourcentage de sujets ayant atteint un hSBA \geq 1:4 (contre les souches de référence pour les antigènes fHbp, NadA et PorA P1.4) et un hSBA \geq 1:5 (contre la souche de référence pour l'antigène NHBA)

** MGT = moyenne géométrique des titres.

Dans l'étude d'extention au cours de laquelle deux doses de Bexsero ont été administrées à un mois d'intervalle chez des enfants non vaccinés, des pourcentages élevés de sujets étaient séropositifs un mois après la deuxième dose. Une réponse immunitaire précoce après la première dose a également été évaluée. Les pourcentages de sujets séropositifs (c'est-à-dire ayant un hSBA d'au moins 1:4) entre les souches variaient de 46 % à 95 % un mois après la première dose et de 69 % à 100 % un mois après la seconde dose (tableau 6).

Tableau 6. Réponses en anticorps bactéricides sériques 1 mois après administration de la deuxième dose de Bexsero chez des enfants âgés de 2 à 10 ans avec un intervalle d'un 1 mois entre les 2 doses

Antigène		Age de 35 à 47 mois	Age de 4 à 7 ans	Age de 8 à 10 ans
fHbp	% séropositif* (IC à 95 %)	N=98 100 % (96,3-100)	N=54 98 % (90,1-99,95)	N=34 100 % (89,7-100)
	hSBA MGT** (IC à 95 %)	107 (84-135)	76,62 (54-108)	52,32 (34-81)
NadA	% séropositif* (IC à 95 %)	N=98 100 % (96,3-100)	N=54 100 % (93,4-100)	N=34 100 % (89,7-100)
	hSBA MGT** (IC à 95 %)	631 (503-792)	370,41 (264-519)	350,49 (228-540)
PorA P1.4	% séropositif* (IC à 95 %)	N=98 100 % (96,3-100)	N=54 100 % (93,4-100)	N=33 100 % (89,4-100)
	hSBA MGT** (IC à 95 %)	34 (27-42)	30,99 (28-49)	30,75 (20-47)
NHBA	% séropositif* (IC à 95 %)	N=91 75 % (64,5-83,3)	N=52 69 % (54,9-81,3)	N=34 76 % (58,8-89,3)
	hSBA MGT** (IC à 95 %)	12 (7,57-18)	9,33 (5,71-15)	12,35 (6,61-23)

* % séropositifs = pourcentage de sujets ayant atteint un hSBA \geq 1:4 (contre les souches de référence pour les antigènes fHbp, NadA et PorA P1.4) et un hSBA \geq 1:5 (contre la souche de référence pour l'antigène NHBA)

** MGT = moyenne géométrique des titres.

La même étude d'extension a également évalué la persistance des anticorps et la réponse à une dose de rappel chez les enfants ayant reçu une primovaccination en deux doses aux âges de 2 à 5 ans ou de 6 à 10 ans. Après 24 à 36 mois, les pourcentages de sujets séropositifs (c'est-à-dire atteignant un hSBA d'au moins 1:4) diminuaient, variant selon les souches de 21 % à 74 % chez les enfants âgés de 4 à 7 ans et de 47 % à 86 % chez les enfants âgés de 8 à 12 ans. La réponse à une dose de rappel administrée 24 à 36 mois après la primovaccination était révélatrice d'une mémoire immunitaire puisque les pourcentages de sujets séropositifs variaient selon les souches de 93 % à 100 % chez les enfants âgés de 4 à 7 ans et de 96 % à 100 % chez les enfants âgés de 8 à 12 ans.

Immunogénicité chez les adolescents (à partir de 11 ans) et les adultes

Des adolescents ont reçu deux doses de Bexsero avec des intervalles de un, deux ou six mois entre les doses ; ces données sont résumées dans les tableaux 7 et 8.

Dans des études chez les adultes, les données ont été recueillies après deux doses de Bexsero avec un intervalle d'un ou deux mois entre les doses (voir tableau 9).

Les schémas vaccinaux en deux doses administrées avec un intervalle d'un ou deux mois ont montré des réponses immunitaires similaires chez les adultes et les adolescents. Des réponses similaires ont également été observées chez les adolescents ayant reçu deux doses de Bexsero avec un intervalle de six mois.

Tableau 7. Réponses en anticorps bactéricides sériques chez les adolescents un mois après l'administration de deux doses de Bexsero selon des schémas différents en deux doses et persistance des anticorps bactéricides 18 à 23 mois après la deuxième dose

Antigène		0, 1 mois	0, 2 mois	0, 6 mois
fHbp	1 mois après la 2 ^{ème} dose	N=638	N=319	N=86
	% séropositifs* (IC à 95 %)	100 % (99-100)	100 % (99-100)	100 % (99-100)
	MGT hSBA** (IC à 95 %)	210 (193-229)	234 (209-263)	218 (157-302)
	18-23 mois après la 2 ^{ème} dose	N=102	N=106	N=49
	% séropositifs (IC à 95 %)	82 % (74-89)	81 % (72-88)	84 % (70-93)
	MGT hSBA (IC à 95 %)	29 (20-42)	34 (24-49)	27 (16-45)
NadA	1 mois après la 2 ^{ème} dose	N=639	N=320	N=86
	% séropositifs (IC à 95 %)	100 % (99-100)	99 % (98-100)	99 % (94-100)
	MGT hSBA (IC à 95 %)	490 (455-528)	734 (653-825)	880 (675-1 147)
	18-23 mois après la 2 ^{ème} dose	N=102	N=106	N=49
	% séropositifs (IC à 95 %)	93 % (86-97)	95 % (89-98)	94 % (83-99)
	MGT hSBA (IC à 95 %)	40 (30-54)	43 (33-58)	65 (43-98)
PorA P1.4	1 mois après la 2 ^{ème} dose	N=639	N=319	N=86
	% séropositifs (IC à 95 %)	100 % (99-100)	100 % (99-100)	100 % (96-100)
	MGT hSBA (IC à 95 %)	92 (84-102)	123 (107-142)	140 (101-195)
	18-23 mois après la 2 ^{ème} dose	N=102	N=106	N=49
	% séropositifs (IC à 95 %)	75 % (65-83)	75 % (66-83)	86 % (73-94)
	MGT hSBA (IC à 95 %)	17 (12-24)	19 (14-27)	27 (17-43)
NHBA	1 mois après la 2 ^{ème} dose	N=46	N=46	-
	% séropositifs (IC à 95 %)	100 % (92-100)	100 % (92-100)	-
	MGT hSBA (IC à 95 %)	99 (76-129)	107 (82-140)	-

* % séropositifs = pourcentage de sujets ayant obtenu un hSBA \geq 1:4.

** MGT = moyenne géométrique des titres.

Dans l'étude chez les adolescents, les réponses bactéricides après l'administration de deux doses de Bexsero ont été stratifiées selon que leurs titres hSBA initiaux étaient inférieurs ou égaux ou supérieurs à 1:4. Les taux de séroréponse et les pourcentages de sujets présentant au moins un titre hSBA multiplié par 4 par rapport au titre initial un mois après la deuxième dose de Bexsero sont résumés dans le tableau 8. Après la vaccination par Bexsero, un pourcentage élevé de sujets étaient séropositifs et présentaient des titres hSBA multipliés par 4, indépendamment du statut avant la vaccination.

Tableau 8. Pourcentage d'adolescents présentant une séroréponse et des titres bactéricides au moins multipliés par 4 un mois après l'administration de deux doses de Bexsero selon des schémas différents en deux doses, stratifiés selon les titres pré-vaccinaux

Antigène			0, 1 mois	0, 2 mois	0, 6 mois
fHbp	% séropositifs* après la 2 ^e dose (IC à 95 %)	titres pré-vaccinaux < 1:4	N=369 100 % (98-100)	N=179 100 % (98-100)	N=55 100 % (94-100)
		titres pré-vaccinaux ≥ 1:4	N=269 100 % (99-100)	N=140 100 % (97-100)	N=31 100 % (89-100)
	% sujets ayant un titre multiplié par 4 après la 2 ^e dose (IC à 95 %)	titres pré-vaccinaux < 1:4	N=369 100 % (98-100)	N=179 100 % (98-100)	N=55 100 % (94-100)
		titres pré-vaccinaux ≥ 1:4	N=268 90 % (86-93)	N=140 86 % (80-92)	N=31 90 % (74-98)
NadA	% séropositifs après la 2 ^e dose (IC à 95 %)	titres pré-vaccinaux < 1:4	N=427 100 % (99-100)	N=211 99 % (97-100)	N=64 98 % (92-100)
		titres pré-vaccinaux ≥ 1:4	N=212 100 % (98-100)	N=109 100 % (97-100)	N=22 100 % (85-100)
	% sujets ayant un titre multiplié par 4 après la 2 ^e dose (IC à 95 %)	titres pré-vaccinaux < 1:4	N=426 99 % (98-100)	N=211 99 % (97-100)	N=64 98 % (92-100)
		titres pré-vaccinaux ≥ 1:4	N=212 96 % (93-98)	N=109 95 % (90-98)	N=22 95 % (77-100)
PorA P1.4	% séropositifs après la 2 ^e dose (IC à 95 %)	titres pré-vaccinaux < 1:4	N=427 100 % (98-100)	N=208 100 % (98-100)	N=64 100 % (94-100)
		titres pré-vaccinaux ≥ 1:4	N=212 100 % (98-100)	N=111 100 % (97-100)	N=22 100 % (85-100)
	% sujets ayant un titre multiplié par 4 après la 2 ^e dose (IC à 95 %)	titres pré-vaccinaux < 1:4	N=426 99 % (98-100)	N=208 100 % (98-100)	N=64 100 % (94-100)
		titres pré-vaccinaux ≥ 1:4	N=211 81 % (75-86)	N=111 77 % (68-84)	N=22 82 % (60-95)
NHBA	% séropositifs après la 2 ^e dose (IC à 95 %)	titres pré-vaccinaux < 1:4	N=2 100 % (16-100)	N=9 100 % (66-100)	-
		titres pré-vaccinaux ≥ 1:4	N=44 100 % (92-100)	N=37 100 % (91-100)	-
	% sujets ayant un titre multiplié par 4 après la 2 ^e dose (IC à 95 %)	titres pré-vaccinaux < 1:4	N=2 100 % (16-100)	N=9 89 % (52-100)	-
		titres pré-vaccinaux ≥ 1:4	N=44 30 % (17-45)	N=37 19 % (8-35)	-

* % séropositifs = pourcentage de sujets ayant obtenu un hSBA ≥ 1:4.

Les données de persistance des anticorps chez les adolescents ont été obtenues dans le cadre d'une étude d'extension de phase III. Environ 7,5 ans après une primovaccination en deux doses, le pourcentage de sujets avec un hSBA ≥ 1:4 diminuait, variant selon les souches de 29 % à 84 %. La réponse à une dose de rappel administrée 7,5 ans après la primovaccination indiquait une mémoire immunitaire puisque les pourcentages de sujets atteignant un hSBA ≥ 1:4 variaient selon les souches de 93 % à 100 %.

Les données de persistance des anticorps chez les adolescents ont également été évaluées dans une autre étude initiale de phase III. Environ 4 ans après une primovaccination en deux doses, les pourcentages de sujets avec un hSBA ≥ 1:5 ont généralement diminué en fonction des souches, passant d'un intervalle de 68 % à 100 % après la deuxième dose à un intervalle de 9 % à 84 %.

La réponse à une dose de rappel administrée 4 ans après une primovaccination indiquait une mémoire immunitaire puisque les pourcentages de sujets avec un hSBA \geq 1:5 variaient selon les souches de 92 % à 100 %.

Tableau 9. Réponses en anticorps bactéricides sériques chez les adultes après l'administration de deux doses de Bexsero selon des schémas différents en deux doses

Antigène		0, 1 mois	0, 2 mois
fHbp	1 mois après la 2 ^e dose	N=28	N=46
	% séropositifs* (IC à 95 %)	100 % (88-100)	100 % (92-100)
	MGT hSBA** (IC à 95 %)	100 (75-133)	93 (71-121)
NadA	1 mois après la 2 ^e dose	N=28	N=46
	% séropositifs (IC à 95 %)	100 % (88-100)	100 % (92-100)
	MGT hSBA (IC à 95 %)	566 (338-948)	144 (108-193)
PorA P1.4	1 mois après la 2 ^e dose	N=28	N=46
	% séropositifs (IC à 95 %)	96 % (82-100)	91 % (79-98)
	MGT hSBA (IC à 95 %)	47 (30-75)	32 (21-48)

* % séropositifs = pourcentage de sujets ayant obtenu un hSBA \geq 1:4.

** MGT = moyenne géométrique des titres.

La réponse bactéricide sérique à l'antigène NHBA n'a pas été évaluée.

Immunogénicité dans les populations spéciales

Enfants et adolescents avec un déficit en complément, une asplénie ou une dysfonction splénique

Au cours d'une étude clinique de phase III, des enfants et adolescents de 2 à 17 ans avec un déficit en complément (40), une asplénie ou une dysfonction splénique (107), et des enfants sains du même âge (85) ont reçu 2 doses de Bexsero à 2 mois d'intervalle. Un mois après le schéma de vaccination en 2 doses, la proportion de sujets avec hSBA \geq 1:5 chez les patients avec un déficit en complément et une asplénie ou une dysfonction splénique étaient respectivement de 87 % et 97 % pour l'antigène fHbp, 95 % et 100 % pour l'antigène NadA, 68 % et 86 % pour l'antigène PorA P1.4, 73 % et 94 % pour l'antigène NHBA, indiquant une réponse immunitaire chez ces sujets immunodéprimés. La proportion de sujets sains avec hSBA \geq 1:5 étaient de 98 % pour l'antigène fHbp, 99 % pour l'antigène NadA, 83 % pour l'antigène PorA P1.4, et 99 % pour l'antigène NHBA.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études de toxicologie en administration répétée, des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Histidine
Saccharose
Eau pour préparations injectables

Pour l'adsorbant, voir rubrique 2.

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,5 ml de suspension en seringue préremplie (verre de Type I) munie d'un bouchon-piston (caoutchouc butyle) et d'un embout protecteur en caoutchouc. L'embout protecteur et le bouchon-piston en caoutchouc de la seringue préremplie sont fabriqués avec du caoutchouc synthétique.

Boîtes de 1 et de 10 , avec ou sans aiguille(s).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

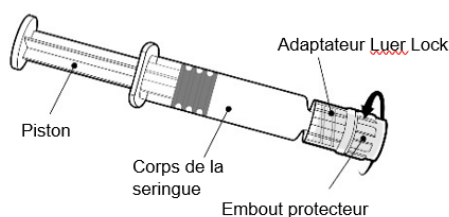
6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pendant la conservation, un léger dépôt blanchâtre peut être observé dans la seringue préremplie contenant la suspension.

Avant son utilisation, la seringue préremplie doit être bien agitée afin d'obtenir une suspension homogène.

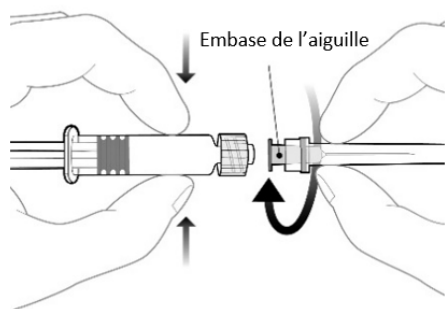
Le vaccin doit être inspecté visuellement pour mettre en évidence la présence de particules et un changement de coloration avant administration. En présence de particules étrangères et/ou d'un changement de l'aspect physique, ne pas administrer le vaccin. Si l'emballage contient deux aiguilles de longueur différente, choisir l'aiguille adéquate qui permettra une administration en intramusculaire.

Instructions d'utilisation de la seringue préremplie



Tenir la seringue par le corps de la seringue et non par le piston.

Dévisser l'embout protecteur de la seringue en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.



Pour fixer l'aiguille, connecter l'embase de l'aiguille sur l'adaptateur Luer Lock et tourner d'un quart de tour dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à sentir un blocage.

Ne pas tirer le piston en dehors du corps de la seringue. Si cela se produit, ne pas administrer le vaccin.

Instructions d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

GSK Vaccines S.r.l.,
Via Fiorentina 1,
53100 Sienne,
Italie

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 14 janvier 2013
Date du dernier renouvellement : 18 septembre 2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S)
DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION
DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION
SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants des substances actives d'origine biologique (NHBA, NadA, fHbp) :

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Autriche

Nom et adresse des fabricants de la substance active d'origine biologique (OMV) :

GSK Vaccines S.r.l.
Bellaria -Rosia
IT-53018 Sovicille-Sienne
Italie

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots :

GSK Vaccines S.r.l.
Bellaria-Rosia
IT-53018 Sovicille
Sienne
Italie

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

- **Libération officielle des lots**

Conformément à l'article 114 de la Directive 2001/83/CE, la libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire d'Etat ou un laboratoire désigné à cet effet.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments,

- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Bexsero suspension injectable en seringue préremplie
Vaccin méningococcique groupe B (ADNr, composant, adsorbé)

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Une dose de 0,5 ml contient :

Protéines de fusion recombinantes NHBA/fHbp et protéine recombinante NadA de <i>Neisseria meningitidis</i> groupe B	50/50/50 microgrammes
Vésicules de membrane externe (OMV) de <i>Neisseria meningitidis</i> groupe B souche NZ98/254 mesurée en tant que proportion de l'ensemble des protéines contenant l'antigène PorA P1.4	25 microgrammes

Adsorbées sur hydroxyde d'aluminium (0,5 mg Al³⁺).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : chlorure de sodium, histidine, saccharose, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable (0,5 ml)

1 seringue préremplie contenant 0,5 ml de suspension, avec aiguilles

1 seringue préremplie contenant 0,5 ml de suspension, sans aiguille

10 seringues préremplies contenant chacune 0,5 ml de suspension, avec aiguilles

10 seringues préremplies contenant chacune 0,5 ml de suspension, sans aiguille

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire uniquement.

Bien agiter avant utilisation.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

GSK Vaccines S.r.l.,
Via Fiorentina 1,
53100 Sienne,
Italie

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Bexsero suspension injectable
Vaccin méningococcique B
Voie IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 dose (0,5 ml)

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Bexsero suspension injectable en seringue pré-remplie Vaccin méningococcique groupe B (ADNr, composant, adsorbé)

Veillez lire attentivement cette notice avant que vous ou votre enfant utilisiez ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous ou votre enfant.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Ce vaccin vous a été personnellement prescrit, à vous ou à votre enfant.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Bexsero et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que vous ou votre enfant receviez Bexsero
3. Comment utiliser Bexsero
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Bexsero
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que BEXSERO et dans quel cas est-il utilisé

Bexsero est un vaccin contre le méningocoque groupe B.

Bexsero contient quatre composants différents provenant de la surface de la bactérie *Neisseria meningitidis* groupe B.

Bexsero est administré à des sujets de 2 mois et plus afin de les protéger contre les infections causées par la bactérie *Neisseria meningitidis* B. Cette bactérie peut provoquer des infections graves, mettant parfois en jeu le pronostic vital, telles qu'une méningite (inflammation des membranes recouvrant le cerveau et la moelle épinière) et une septicémie (empoisonnement du sang).

Le vaccin fonctionne en stimulant spécifiquement le système de défense naturel de l'organisme de la personne vaccinée. Elle est ainsi protégée contre l'infection.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que vous ou votre enfant receviez BEXSERO

N'utilisez jamais Bexsero

- si vous ou votre enfant êtes allergique aux substances actives ou à l'un des autres composants de ce vaccin (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou à votre infirmier/ère avant que vous ou votre enfant receviez Bexsero:

- si vous ou votre enfant présentez une infection sévère accompagnée d'une température élevée. Le cas échéant, la vaccination sera reportée. La présence d'une infection mineure, telle qu'un rhume, ne doit pas nécessiter le report de la vaccination, mais vous devez néanmoins en informer votre médecin ou votre infirmier/ère.

- si vous ou votre enfant présentez une hémophilie ou toute autre pathologie susceptible d'empêcher la coagulation normale du sang, notamment un traitement fluidifiant le sang (anticoagulant). Adressez-vous d'abord à votre médecin ou votre infirmier/ère.
- si vous ou votre enfant suivez un traitement qui bloque la partie du système immunitaire appelé activation du complément, tel que l'éculizumab. Même si vous ou votre enfant avez été vacciné par Bexsero, vous ou votre enfant présentez un risque accru de contracter une maladie causée par la bactérie *Neisseria meningitidis* du groupe B.
- si votre enfant est né prématurément (né à 28 semaines de grossesse ou moins), en particulier s'il a eu des difficultés à respirer. Des pauses respiratoires ou une respiration irrégulière pendant une courte période peuvent être plus fréquentes chez ces bébés dans les 3 premiers jours suivant la vaccination et peuvent nécessiter un suivi particulier.
- si vous ou votre enfant présentez une allergie à l'antibiotique kanamycine. Le taux éventuel de kanamycine présent dans le vaccin est faible. Si vous ou votre enfant êtes allergique à la kanamycine, informez-en votre médecin ou votre infirmier/ère.

Un évanouissement, une sensation d'évanouissement ou d'autres réactions en rapport avec le stress peuvent survenir comme réaction à une injection avec une aiguille.

Si vous avez déjà ressenti ces effets dans une situation comparable, prévenez votre médecin ou votre infirmier/ère.

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de Bexsero chez les adultes de plus de 50 ans. Il existe des données limitées sur l'utilisation de Bexsero chez les patients atteints de maladies chroniques ou présentant un système immunitaire affaibli. Si vous ou votre enfant présentez un système immunitaire affaibli (par exemple, suite à l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur, à une infection par le VIH ou à des anomalies congénitales du système de défense naturel de l'organisme), il est possible que l'efficacité de Bexsero soit réduite.

Comme pour tout vaccin, Bexsero ne protège pas toujours à 100 % toutes les personnes vaccinées.

Autres médicaments et Bexsero

Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous ou votre enfant prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament ou si vous avez récemment reçu tout autre vaccin.

Bexsero peut être administré en même temps avec tous les composants vaccinaux suivants : diphtérie, tétanos, coqueluche, *Haemophilus influenzae* de type b, polio, hépatite B, pneumocoques, rougeole, oreillons, rubéole, varicelle et méningocoques A C, W, Y. Adressez-vous à votre médecin ou à votre infirmier/ère pour plus d'informations.

En cas d'administration avec d'autres vaccins, Bexsero doit être injecté dans des sites distincts.

Votre médecin ou votre infirmier/ère peut vous inviter à administrer à votre enfant des médicaments destinés à faire baisser la fièvre pendant et après la vaccination par Bexsero. Cela permettra de réduire certains des effets indésirables de Bexsero.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez d'être enceinte demandez conseil à votre médecin avant l'administration de Bexsero. Votre médecin peut néanmoins toujours recommander la vaccination par Bexsero si vous êtes exposée à un risque d'infection méningococcique.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Bexsero n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Néanmoins, certains des effets mentionnés à la rubrique 4 « Effets indésirables éventuels » peuvent affecter temporairement la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Bexsero contient du chlorure de sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, il est donc essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser BEXSERO

Bexsero (0,5 ml) vous sera administré ou sera administré à votre enfant par un médecin ou un(e) infirmier/ère. Il sera injecté dans un muscle, généralement celui de la cuisse chez le nourrisson ou du haut du bras chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte.

Il est important de suivre les instructions de votre médecin ou de votre infirmier/ère afin que vous ou votre enfant receviez toutes les injections.

Nourrissons âgés de 2 à 5 mois au moment de la première dose

Votre enfant doit recevoir un schéma de primovaccination de deux ou trois injections, suivi d'une injection supplémentaire (rappel).

- La première injection ne doit pas être administrée avant l'âge de 2 mois.
- Si trois doses sont administrées ; l'intervalle entre les injections doit être d'au moins un mois.
- Si deux doses sont administrées ; l'intervalle entre les injections doit être d'au moins deux mois.
- Une dose de rappel sera administrée entre l'âge de 12 et 15 mois après un intervalle d'au moins 6 mois après la dernière injection du schéma vaccinal initial. En cas de retard, la dose de rappel ne devrait pas être administrée au-delà de l'âge de 24 mois.

Nourrissons âgés de 6 mois à 11 mois au moment de la première dose

Les nourrissons âgés de 6 à 11 mois doivent recevoir deux injections du vaccin, suivies d'une injection supplémentaire (rappel).

- L'intervalle entre chaque injection doit être d'au moins deux mois.
- Une dose de rappel sera administrée au cours de la deuxième année de vie, après un intervalle d'au moins 2 mois après la deuxième injection.

Enfants âgés de 12 mois à 23 mois au moment de la première dose

Les enfants de 12 à 23 mois doivent recevoir deux injections du vaccin, suivies d'une injection supplémentaire (rappel).

- L'intervalle entre les injections doit être d'au moins deux mois.
- Une dose de rappel sera administrée après un intervalle de 12 à 23 mois après la deuxième injection.

Enfants âgés de 2 ans à 10 ans au moment de la première dose

Les enfants de 2 à 10 ans doivent recevoir deux injections du vaccin.

- L'intervalle entre les injections doit être d'au moins un mois.
- Votre enfant peut recevoir une injection supplémentaire (dose de rappel).

Adolescents et adultes à partir de l'âge de 11 ans au moment de la première dose

Les adolescents (à partir de 11 ans) et adultes doivent recevoir deux injections du vaccin.

- L'intervalle entre les injections doit être d'au moins un mois.
- Vous pouvez recevoir une injection supplémentaire (dose de rappel).

Adultes de plus de 50 ans

Il n'existe aucune donnée sur les adultes de plus de 50 ans. Demandez à votre médecin si Bexsero est susceptible de vous être bénéfique.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de Bexsero, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les vaccins, ce vaccin peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Lorsque Bexsero vous est administré ou à votre enfant, les effets indésirables très fréquents (pouvant atteindre plus de 1 personne sur 10) susceptibles de survenir (toutes tranches d'âge confondues) sont les suivants :

- douleur/sensibilité au point d'injection, rougeur cutanée au site d'injection, gonflement cutané au site d'injection, dureté cutanée au site d'injection.

Les effets indésirables suivants peuvent également survenir après l'administration de ce vaccin.

Nourrissons et enfants (jusqu'à l'âge de 10 ans)

Très fréquent (peuvent concerner plus de 1 personne sur 10) : fièvre (≥ 38 °C), perte de l'appétit, sensibilité au site d'injection (y compris sensibilité sévère au site d'injection définie par des pleurs lors d'un mouvement du membre ayant reçu l'injection), douleurs articulaires, éruption cutanée (enfants âgés de 12 à 23 mois) (peu fréquent après le rappel), somnolence, irritabilité, pleurs inhabituels, vomissements (peu fréquents après le rappel), diarrhée, céphalées.

Fréquent (peuvent concerner jusqu'à 1 personne sur 10) : éruption cutanée (nourrissons et enfants entre 2 et 10 ans).

Peu fréquent (peuvent concerner jusqu'à 1 personne sur 100) : forte fièvre (≥ 40 °C), convulsions (y compris convulsions fébriles), sécheresse cutanée, pâleur (rare après le rappel).

Rare (peuvent concerner jusqu'à 1 personne sur 1 000) : maladie de Kawasaki pouvant présenter des symptômes tels qu'une fièvre persistant plus de cinq jours, accompagnée d'une éruption cutanée sur le tronc et parfois suivie d'une desquamation des mains et des doigts, d'un gonflement des ganglions du cou et d'une rougeur des yeux, des lèvres, de la gorge et de la langue, éruption avec démangeaisons, éruption cutanée.

Adolescents (à partir de 11 ans) et adultes

Très fréquent (peuvent concerner plus de 1 personne sur 10) : douleur au point d'injection entraînant une incapacité à mener à bien des activités quotidiennes normales, douleurs articulaires et musculaires, nausées, malaise, céphalées.

Les effets indésirables rapportés au cours de la commercialisation sont les suivants :

Gonflements des ganglions lymphatiques.

Réactions allergiques pouvant inclure un gonflement sévère des lèvres, de la bouche, de la gorge (pouvant engendrer des difficultés à avaler), difficulté à respirer avec respiration sifflante ou toux, éruption cutanée, perte de conscience et pression artérielle très basse.

Collapsus (apparition soudaine d'une faiblesse musculaire), perte d'attention ou manque de vigilance, pâleur ou décoloration bleutée de la peau chez les jeunes enfants. Sensation d'évanouissement ou évanouissement.

Éruption cutanée (chez les adolescents à partir de 11 ans et chez les adultes).

Fièvre (chez les adolescents à partir de 11 ans et chez les adultes).

Réactions au site d'injection telles que gonflement étendu du membre vacciné, vésicules au point d'injection ou autour du site d'injection et induration au site d'injection (pouvant persister pendant plus d'un mois).

Une raideur de la nuque ou une sensibilité gênante à la lumière (photophobie), indiquant une irritation des méninges, ont été rapportées de manière sporadique peu de temps après la vaccination. Ces symptômes ont été de nature légère et transitoire.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver BEXSERO

Tenir ce vaccin hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce vaccin après la date de péremption indiquée sur l'emballage et sur l'étiquette de la seringue pré-remplie après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre médecin ou infirmier/ère d'éliminer les médicaments inutilisés. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Bexsero

Une dose (0,5 ml) contient :

Substances actives :

Protéine ^{1,2,3} de fusion recombinante NHBA de <i>Neisseria meningitidis</i> groupe B	50 microgrammes
Protéine ^{1,2,3} recombinante NadA de <i>Neisseria meningitidis</i> groupe B	50 microgrammes
Protéine ^{1,2,3} de fusion recombinante fHbp de <i>Neisseria meningitidis</i> groupe B	50 microgrammes
Vésicules de membrane externe (OMV) de <i>Neisseria meningitidis</i> groupe B souche NZ98/254 mesurée en tant que proportion de l'ensemble des protéines contenant l'antigène PorA P1.4 ²	25 microgrammes

¹ produites sur des cellules de *E. coli* par la technique de l'ADN recombinant

² Adsorbée sur hydroxyde d'aluminium (0,5 mg Al³⁺).

³ NHBA (antigène de liaison à l'héparine de *Neisseria*), NadA (adhésine A de *Neisseria*), fHbp (protéine de liaison du facteur H)

Autres composants :

chlorure de sodium, histidine, saccharose et eau pour préparations injectables (voir rubrique 2 pour plus d'informations sur le sodium).

Qu'est-ce que Bexsero et contenu de l'emballage extérieur

Bexsero est une suspension blanche opalescente.

Bexsero est disponible en seringue pré-remplie de 1 dose, sans aiguille ou avec aiguilles séparées, en boîtes de 1 et de 10.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

GSK Vaccines S.r.l.
Via Fiorentina 1
53100 Sienne
Italie.

Fabricant :

GSK Vaccines S.r.l.
Bellaria-Rosia
53018 Sovicille (Sienne)
Italie.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA/NV
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Lietuva

GSK Vaccines S.r.l.
Tel: +370 80000334

България

GSK Vaccines S.r.l.
Тел. +359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA/NV
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Česká republika

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

Magyarország

GSK Vaccines S.r.l.
Tel.: +36 80088309

Danmark

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

Malta

GSK Vaccines S.r.l.
Tel: +356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

GSK Vaccines S.r.l.
Tel: +372 8002640
estonia@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

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

España

GlaxoSmithKline, S.A.

Polska

GSK Services Sp. z o.o.

Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

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

Hrvatska

GSK Vaccines S.r.l.
Tel.: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: +39 (0)45 7741 111

Κύπρος

GSK Vaccines S.r.l.
Τηλ: +357 80070017

Latvija

GSK Vaccines S.r.l.
Tel: +371 80205045

Tel.: + 48 (22) 576 9000

Portugal

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

România

GSK Vaccines S.r.l.
Tel: +40 800672524

Slovenija

GSK Vaccines S.r.l.
Tel: +386 80688869

Slovenská republika

GSK Vaccines S.r.l.
Tel: +421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

GSK Vaccines S.r.l.
Tel: + 44 (0)800 221 441
customercontactuk@gsk.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Pendant la conservation, un léger dépôt blanchâtre peut être observé dans la seringue préremplie contenant la suspension.

Avant utilisation, la seringue préremplie doit être bien agitée afin d'obtenir une suspension homogène.

Le vaccin doit être inspecté visuellement pour mettre en évidence la présence de particules et un changement de coloration avant administration. En présence de particules étrangères et/ou d'un changement de l'aspect physique, ne pas administrer le vaccin. Si l'emballage contient deux aiguilles de longueur différente, choisir l'aiguille adéquate qui permettra une administration en intramusculaire.

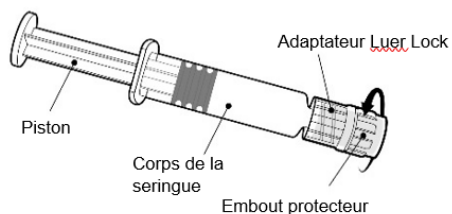
Ne pas congeler.

Bexsero ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins dans la même seringue.

Si l'administration concomitante d'autres vaccins s'avère nécessaire, ils doivent être administrés dans des sites d'injection différents.

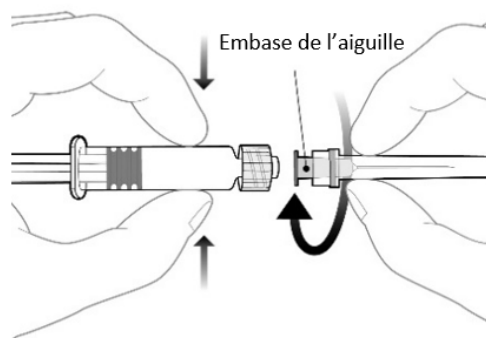
Veiller à n'injecter le vaccin que par voie intramusculaire.

Instructions d'utilisation de la seringue préremplie



Tenir la seringue par le corps de la seringue et non par le piston.

Dévisser l'embout protecteur de la seringue en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.



Pour fixer l'aiguille, connecter l'embase de l'aiguille sur l'adaptateur Luer Lock et tourner d'un quart de tour dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à sentir un blocage.

Ne pas tirer le piston en dehors du corps de la seringue. Si cela se produit, ne pas administrer le vaccin.

Instructions d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.