

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bexsero suspensie voor injectie in voorgevulde spuit
Meningokokken groep B-vaccin (rDNA, component, geadsorbeerd)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een dosis (0,5 ml) bevat:

Recombinant <i>Neisseria meningitidis</i> groep B NHBA-fusie-eiwit ^{1,2,3}	50 microgram
Recombinant <i>Neisseria meningitidis</i> groep B NadA-eiwit ^{1,2,3}	50 microgram
Recombinant <i>Neisseria meningitidis</i> groep B fHbp-fusie-eiwit ^{1,2,3}	50 microgram
Buitenmembraanvesikels (BMV) van <i>Neisseria meningitidis</i> groep B-stam NZ98/254, gemeten als hoeveelheid totaal eiwit dat PorA P1.4 bevat ²	25 microgram

¹ Geproduceerd in *E. coli*-cellen door recombinant-DNA-technologie

² Geadsorbeerd aan aluminiumhydroxide (0,5 mg Al³⁺)

³ NHBA (Neisseria heparine-bindend antigeen), NadA (Neisseria-adhesine A), fHbp (factor H-bindend eiwit)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.
Melkwitte vloeibare suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bexsero is geïndiceerd voor de actieve immunisatie van personen van 2 maanden en ouder tegen invasieve meningokokkenziekte veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* groep B. Bij het vaccineren moet rekening worden gehouden met het effect van invasieve ziekte bij verschillende leeftijdsgroepen, evenals met de variabiliteit van de epidemiologie van antigenen voor groep B-stammen in verschillende geografische gebieden. Zie rubriek 5.1 voor informatie over bescherming tegen specifieke groep B-stammen. Dit vaccin dient te worden gebruikt in overeenstemming met officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Tabel 1. Samenvatting van de dosering

Leeftijdsgroep	Primaire immunisatie	Intervallen tussen primaire doses	Booster
Zuigelingen van 2 tot en met 5 maanden	Drie doses, elk van 0,5 ml, de eerste dosis toegediend op een leeftijd van 2 maanden ^a	Niet minder dan 1 maand	Ja, één dosis tussen 12 en 15 maanden ^{b, c}
Niet-gevaccineerde zuigelingen van 6 tot en met 11 maanden	Twee doses, elk van 0,5 ml	Niet minder dan 2 maanden	Ja, één dosis in het tweede levensjaar met een interval van minimaal 2 maanden tussen de primaire serie en de booster dosis ^c
Niet-gevaccineerde kinderen van 12 tot en met 23 maanden	Twee doses, elk van 0,5 ml	Niet minder dan 2 maanden	Ja, één dosis met een interval van 12 tot en met 23 maanden tussen de primaire serie en de booster dosis ^c
Kinderen van 2 tot en met 10 jaar	Twee doses, elk van 0,5 ml	Niet minder dan 2 maanden	Noodzaak niet vastgesteld ^d
Adolescenten (11 jaar of ouder) en volwassenen*	Twee doses, elk van 0,5 ml	Niet minder dan 1 maand	Noodzaak niet vastgesteld ^d

^a De eerste dosis moet worden gegeven op de leeftijd van 2 maanden. De veiligheid en werkzaamheid van Bexsero bij zuigelingen jonger dan 8 weken zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

^b In geval van uitstel mag de booster niet later dan 24 maanden worden gegeven.

^c Zie rubriek 5.1. De noodzaak voor een booster dosis na dit vaccinatieschema is niet vastgesteld

^d Zie rubriek 5.1.

* Gegevens over volwassenen ouder dan 50 jaar ontbreken.

Wijze van toediening

Het vaccin wordt toegediend via een diepe intramusculaire injectie, bij voorkeur in het anterolaterale gedeelte van de dij bij zuigelingen, of in de strek van de deltaspijs van de bovenarm bij oudere personen.

Als meer dan één vaccin tegelijk wordt toegediend, moeten afzonderlijke injectieplaatsen worden gebruikt.

Het vaccin mag niet intraveneus, subcutaan of intradermaal worden toegediend, en mag niet worden gemengd met andere vaccins in dezelfde spuit.

Voor instructies over het hanteren van het vaccin voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zoals dat voor alle vaccins geldt, dient ook toediening van Bexsero te worden uitgesteld bij personen die lijden aan een acute, ernstige, met koorts gepaard gaande ziekte. De aanwezigheid van een lichte infectie, zoals verkoudheid, mag echter niet leiden tot uitstel van vaccinatie.

Niet intravasculair injecteren.

Zoals dat voor alle injecteerbare vaccins geldt, dienen passende medische behandeling en toezicht altijd direct beschikbaar te zijn voor het geval zich na toediening van het vaccin een anafylactische reactie voordoet.

Reacties die verband houden met angst, waaronder vasovagale reacties (syncope), hyperventilatie of stressgerelateerde reacties, kunnen in relatie met vaccinatie voorkomen als psychogene reactie op de naaldinjectie (zie rubriek 4.8). Het is belangrijk dat er passende procedures zijn om letsel als gevolg van flauwvallen te voorkomen.

Dit vaccin mag niet worden toegediend aan personen met trombocytopenie of een bloedstollingsstoornis die een contra-indicatie voor intramusculaire injectie vormt, tenzij het mogelijke voordeel duidelijk opweegt tegen het risico van toediening.

Zoals dat voor alle vaccins geldt, beschermt vaccinatie met Bexsero mogelijk niet alle gevaccineerden. Bexsero wordt niet geacht bescherming te bieden tegen alle circulerende meningokokken B-stammen (zie rubriek 5.1).

Zoals dat voor veel vaccins geldt, moet het medisch personeel zich ervan bewust zijn dat een temperatuursstijging kan optreden na vaccinatie van zuigelingen en kinderen (jonger dan 2 jaar). Profylactische toediening van antipyretica gelijktijdig met en meteen na vaccinatie kan de incidentie en intensiteit van koortsreacties na vaccinatie verminderen. Antipyretische medicatie dient te worden gestart volgens de lokale richtlijnen bij zuigelingen en kinderen (jonger dan 2 jaar).

Individuele met een immunodeficiëntie, door het gebruik van immunosuppressieve therapie, een genetische stoornis, of door een andere oorzaak, kunnen een verlaagde antilichaamrespons hebben bij actieve immunisatie.

Immunogeniciteitsgegevens zijn beschikbaar van individuen met complement deficiëntie, asplenie of miltdisfuncties (zie rubriek 5.1).

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Bexsero bij personen ouder dan 50 jaar en beperkte gegevens bij patiënten met chronische medische aandoeningen.

Wanneer de primaire immunisatieserie aan zeer premature zuigelingen (geboren na ≤ 28 weken zwangerschap) wordt toegediend, moet rekening worden gehouden met een potentieel risico op apneu en de noodzaak van controle van de ademhaling gedurende 48-72 uur, vooral bij zuigelingen met een voorgeschiedenis van onvolgroeide longen. Aangezien het voordeel van vaccinatie groot is bij deze groep zuigelingen, moet vaccinatie niet worden onthouden of uitgesteld.

De dop van de injectiespuit bevat mogelijk natuurlijk rubber (latex). Hoewel het risico op het ontwikkelen van allergische reacties zeer klein is, moet het medisch personeel de voor- en nadelen goed afwegen voordat dit vaccin wordt toegediend aan personen met een bekende voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor latex.

Kanamycine wordt aan het begin van het productieproces gebruikt en wordt in latere productiestadia verwijderd. Indien aanwezig, bedraagt het kanamycineniveau in het uiteindelijke vaccin minder dan 0,01 microgram per dosis.

Veilig gebruik van Bexsero bij personen die gevoelig zijn voor kanamycine is niet vastgesteld.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gebruik met andere vaccins

Bexsero kan gelijktijdig worden toegediend met een van de volgende vaccinantigenen, ofwel als monovalent of als combinatievaccin: difterie, tetanus, acellulair pertussis, *Haemophilus influenzae* type b, geïnactiveerde poliomyelitis, hepatitis B, 7-valent pneumokokkenconjugaat, mazelen, bof, rodehond, varicella en meningokokkengroep C-CRM conjugaat.

Uit klinische onderzoeken is gebleken dat de immuunrespons van de gelijktijdig toegediende standaardvaccins niet werd beïnvloed door gelijktijdige toediening van Bexsero, gebaseerd op niet-inferieure antilichaamresponspercentages bij standaardvaccins die afzonderlijk werden gegeven. Inconsistente resultaten werden gezien bij verschillende klinische onderzoeken naar immuunreacties tegen het geïnactiveerd poliovirus type 2 en het aan pneumokokken geconjugeerde serotype 6B en lagere antilichaamtiteren tegen het pertussisantigeen pertactine waren ook geconstateerd, maar deze gegevens wijzen niet op klinisch significante interferentie.

Door een verhoogd risico op koorts, gevoeligheid op de injectieplaats, verandering in eetgewoonten en prikkelbaarheid, wanneer Bexsero gelijktijdig toegediend wordt met de hierboven genoemde vaccins, kan overwogen worden, indien mogelijk, de vaccinaties apart te geven. Profylactisch gebruik van paracetamol vermindert de incidentie en ernst van koorts zonder de immunogeniciteit te beïnvloeden van zowel Bexsero als standaardvaccins. Het effect van andere antipyretica dan paracetamol op de immuunrespons is niet onderzocht.

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar het effect van gelijktijdige toediening van Bexsero met andere vaccins dan hierboven vermeld.

Bij gelijktijdige toediening met andere vaccins, moet Bexsero op afzonderlijke injectieplaatsen worden toegediend (zie rubriek 4.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende klinische gegevens beschikbaar over gebruik tijdens de zwangerschap.

Het mogelijke risico voor zwangere vrouwen is niet bekend. Bij een duidelijk risico op blootstelling aan meningokokkeninfectie mag de vaccinatie echter niet worden onthouden.

In een onderzoek bij vrouwelijke konijnen die Bexsero toegediend kregen in een dosis van ongeveer tienmaal het equivalent van de humane dosis op basis van lichaamsgewicht, is geen bewijs aangetroffen voor maternale of foetale toxiciteit, en geen effecten op zwangerschap, moederlijk gedrag, vrouwelijke vruchtbaarheid of postnatale ontwikkeling.

Borstvoeding

Informatie over de veiligheid van het vaccin voor vrouwen en hun kinderen tijdens de borstvoeding is niet beschikbaar. De baten-risicoverhouding moet worden onderzocht alvorens te besluiten tot immunisatie tijdens de borstvoeding.

Er zijn geen bijwerkingen waargenomen bij gevaccineerde moederkonijnen of bij hun nakomelingen tot en met dag 29 van de lactatie. Bexsero was immunogeen bij de moederdieren die voorafgaand aan het zogen werden gevaccineerd, en antistoffen werden gedetecteerd in het nageslacht, maar de hoeveelheid antilichamen in melk werd niet bepaald.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over vruchtbaarheid bij mensen.

In dieronderzoeken zijn geen effecten waargenomen op de vruchtbaarheid van vrouwen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bexsero heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Enkele bijwerkingen die zijn vermeld in rubriek 4.8 *Bijwerkingen* kunnen echter de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen tijdelijk beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Overzicht van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Bexsero is geëvalueerd in 14 onderzoeken, inclusief 10 gerandomiseerde gecontroleerde klinische studies met 8.776 proefpersonen (vanaf de leeftijd van 2 maanden) die minimaal één dosis Bexsero toegediend kregen. Van de personen die Bexsero toegediend kregen, waren 5.849 zuigelingen en kinderen (jonger dan 2 jaar), 250 kinderen (van 2 tot 10 jaar) en 2.677 adolescenten en volwassenen. Van de proefpersonen die de primaire immunisatieserie voor zuigelingen van Bexsero toegediend kregen, kregen 3.285 een booster dosis in het tweede levensjaar. Gegevens van nog eens 207 kinderen die Bexsero toegediend kregen in een later onderzoek, zijn eveneens geëvalueerd.

De meest voorkomende lokale en systemische bijwerkingen bij zuigelingen en kinderen (jonger dan 2 jaar) die in klinische studies zijn waargenomen, waren gevoeligheid en erythem op de injectieplaats, koorts en prikkelbaarheid.

In klinische onderzoeken bij zuigelingen gevaccineerd op de leeftijd van 2, 4 en 6 maanden, is bij 69% tot 79% van de proefpersonen melding gemaakt van koorts ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) wanneer Bexsero gelijktijdig werd toegediend met standaardvaccins (die de volgende antigenen bevatten: 7-valent pneumokokkenconjugaat, difterie, tetanus, acellulair pertussis, hepatitis B, geïnactiveerde poliomyelitis en *Haemophilus influenzae* type b) in vergelijking met 44% tot 59% van de proefpersonen die alleen de standaardvaccins kregen toegediend. Bij zuigelingen die Bexsero en standaardvaccins toegediend kregen, is ook vaker melding gemaakt van het gebruik van antipyretica. Wanneer alleen Bexsero werd toegediend, kwam koorts bij zuigelingen even vaak voor als bij standaardzuigelingenvaccins die tijdens klinische studies werden toegediend. Eventuele koorts volgde in het algemeen een voorspelbaar patroon, waarbij de meeste koortsgevallen de dag na de vaccinatie over waren.

De meest voorkomende lokale en systemische bijwerkingen waargenomen bij adolescenten en volwassenen waren pijn op de injectieplaats, malaise en hoofdpijn.

Er is geen toename waargenomen in de incidentie of ernst van bijwerkingen bij opeenvolgende doses in de vaccinatierreeks.

Tabel met bijwerkingen

Bijwerkingen (na primaire immunisatie of booster dosis) die ten minste als mogelijk gerelateerd aan de vaccinatie kunnen worden beschouwd, zijn naar frequentie ingedeeld.

De frequentie is als volgt geclassificeerd:

ZeervaaK:	($\geq 1/10$)
VaaK:	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Soms:	($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Zelden:	($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Zeervelden:	($< 1/10.000$)
Niet bekend:	(kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

De bijwerkingen worden binnen elke frequentiegroep gerangschikt in aflopende volgorde van ernst.

Naast de meldingen uit klinische onderzoeken, zijn ook de wereldwijd ontvangen vrijwillige meldingen over bijwerkingen van Bexsero sinds de introductie op de markt in de volgende lijst opgenomen. Aangezien deze bijwerkingen vrijwillig zijn gemeld door een populatie van onbekende omvang, is het niet altijd mogelijk om een betrouwbare schatting van de frequentie te geven en worden ze daarom hier vermeld met de frequentie Niet bekend.

Zuigelingen en kinderen (tot en met 10 jaar)

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: allergische reacties (waaronder anafylactische reacties)

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak: eetstoornissen

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: slaperigheid, ongewoon huilen, hoofdpijn

Soms: insulten (inclusief febriele insulten)

Niet bekend: hypotoon – hyporesponsieve episode

Bloedvataandoeningen

Soms: bleekheid (zelden na booster)

Zelden: ziekte van Kawasaki

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: diarree, braken (soms na booster)

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak: huiduitslag (kinderen van 12 tot en met 23 maanden) (soms na booster)

Vaak: huiduitslag (zuigelingen en kinderen van 2 tot en met 10 jaar)

Soms: eczeem

Zelden: urticaria

Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen

Zeer vaak: artralgie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: koorts ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), gevoeligheid op de injectieplaats (inclusief ernstige gevoeligheid op de injectieplaats, gedefinieerd als huilen wanneer geïnjecteerde ledemaat wordt bewogen), erytheem op de injectieplaats, zwelling op de injectieplaats, verharding op de injectieplaats, prikkelbaarheid

Soms: koorts ($\geq 40^{\circ}\text{C}$)

Niet bekend: blaren op of rondom de injectieplaats

Adolescenten (van 11 jaar en ouder) en volwassenen

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: allergische reacties (waaronder anafylactische reacties)

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn

Niet bekend: syncope of vasovagale reacties op injectie

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: misselijkheid

Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen

Zeer vaak: myalgie, artralgie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: pijn op de injectieplaats (inclusief ernstige pijn op de injectieplaats, gedefinieerd als niet in staat normale dagelijkse activiteiten uit te voeren), zwelling op de injectieplaats, verharding op de injectieplaats, erytheem op de injectieplaats, malaise

Niet bekend: koorts, blaren op of rondom de injectieplaats

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Ervaring met overdosering is beperkt. In het geval van overdosering wordt controle van de vitale functies en mogelijke symptomatische behandeling aangeraden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: meningokokkenvaccins, ATC-code: J07AH09

Werkingsmechanisme

Immunisatie met Bexsero is bedoeld om de aanmaak te stimuleren van bactericide antilichamen die de vaccinantigenen NHBA, NadA, fHbp en PorA P1.4 herkennen (het immunodominante antigeen in de BMV-component) en die naar verwachting beschermend werken tegen invasieve meningokokkenziekte. Aangezien deze antigenen variabel tot expressie worden gebracht door verschillende stammen, kunnen meningokokken die deze voldoende tot expressie brengen worden gedood met de door het vaccin geïnduceerde antilichamen. Het Meningococcal Antigen Typing System (MATS) is ontwikkeld om de antigeenprofielen van de verschillende meningokokken B-bacteriestammen te koppelen aan het doden van de stammen bij bepaling van bactericide-antilichaamtiter in serum met humaan complement (hSBA). Uit een onderzoek van ongeveer 1.000 verschillende invasieve meningokokken B-isolaten verzameld tijdens 2007-2008 in 5 Europese landen bleek dat, afhankelijk van het land van herkomst, tussen de 73% en 87% van de meningokokken groep B-isolaten beschikte over een MATS-antigeenprofiel dat door het vaccin gedekt wordt. Over het geheel genomen bleek 78% (95% betrouwbaarheidsinterval tussen 63-90%) van de ongeveer 1.000 stammen potentieel gevoelig voor door het vaccin geïnduceerde antilichamen.

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid van Bexsero is niet beoordeeld door middel van klinisch onderzoek. De werkzaamheid van het vaccin is afgeleid door de inductie van de bactericide antilichaamrespons tegen elk van de vaccinantigenen in serum aan te tonen (zie de rubriek Immunogeniciteit).

Immunogeniciteit

De bactericide antilichaamrespons in serum tegen elk van de vaccinantigenen NadA, fHbp, NHBA en PorA P1.4 is geëvalueerd met behulp van een set van vier meningokokken groep B-referentiestammen. Bactericide antilichamen tegen deze stammen zijn gemeten in een bepaling naar bactericide activiteit in serum (SBA) door gebruik te maken van humaan serum als bron van complement (hSBA). Er zijn niet van alle vaccinatieschema's met de referentiestam voor NHBA gegevens beschikbaar.

De meeste onderzoeken naar primaire immunogeniciteit zijn uitgevoerd als gerandomiseerde, gecontroleerde, klinische multicenterstudies. Immunogeniciteit is geëvalueerd bij zuigelingen, kinderen, adolescenten en volwassenen.

Immunogeniciteit bij zuigelingen en kinderen

In onderzoeken bij zuigelingen kregen de deelnemers drie doses Bexsero toegediend, op de leeftijd van 2, 4 en 6 of 2, 3 en 4 maanden, en een booster dosis in het tweede levensjaar, vanaf een leeftijd van 12 maanden. De serums werden verkregen voorafgaand aan de vaccinatie, een maand na de derde

vaccinatie (zie Tabel 2) en een maand na de boostervaccinatie (zie Tabel 3). In een vervolgonderzoek werd één jaar na de booster-dosis de persistentie van de immuunrespons bepaald (zie Tabel 3). Kinderen die niet eerder gevaccineerd waren, kregen eveneens twee doses toegediend in hun tweede levensjaar, en bij hen werd één jaar na de tweede dosis de persistentie van antistoffen gemeten (zie Tabel 4). De immunogeniciteit na twee doses is ook gedocumenteerd in een ander onderzoek bij zuigelingen die op een leeftijd van 6 tot en met 8 maanden in het onderzoek werden opgenomen (zie Tabel 4).

Immunogeniciteit bij zuigelingen van 2 tot en met 6 maanden

De resultaten van immunogeniciteit gemeten één maand na drie doses van Bexsero toegediend op een leeftijd van 2, 3, 4 en 2, 4, 6 maanden, zijn samengevat in Tabel 2. De bactericide antilichaamrespons één maand na de derde vaccinatie gemeten tegen meningokokkenreferentiestammen was hoog voor de antigenen fHbp, NadA en PorA P1.4 bij beide Bexsero-vaccinatieschema's. De bactericiderespons tegen het NHBA-antigeen was ook hoog bij zuigelingen die volgens het schema van 2, 4, 6 maanden waren gevaccineerd, maar dit antigeen bleek minder immunogeen bij het schema van 2, 3, 4 maanden. De klinische consequenties van de verminderde immunogeniciteit van het NHBA-antigeen bij dit schema zijn niet bekend.

Tabel 2. Bactericide antilichaamrespons in serum 1 maand na de derde dosis Bexsero, gegeven op een leeftijd van 2, 3, 4 of 2, 4, 6 maanden

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

* % seropositief = het percentage proefpersonen met hSBA \geq 1:5.

** GMT = geometrisch gemiddelde titer.

Gegevens van persistentie van bactericide antilichamen 8 maanden na vaccinatie met Bexsero op een leeftijd van 2, 3 en 4 maanden, en 6 maanden na vaccinatie met Bexsero op een leeftijd van 2, 4 en 6 maanden (tijd voor booster), en gegevens van boostervaccinatie na een vierde Bexsero-dosis toegediend op een leeftijd van 12 maanden zijn samengevat in Tabel 3. Persistentie van de immuunrespons één jaar na de booster-dosis is ook samengevat in Tabel 3.

Tabel 3. Bactericide antilichaamrespons in serum na boostervaccinatie op 12 maanden na een primaire reeks toegediend op een leeftijd van 2, 3 en 4 of 2, 4 en 6 maanden, en persistentie van de bactericide antilichamen een jaar na de booster

Antigeen		2, 3, 4, 12 maanden	2, 4, 6, 12 maanden
fHbp	Voor booster* % seropositief** (95% BI) hSBA GMT*** (95% BI)	n=81 58% (47-69) 5,79 (4,54-7,39)	n=426 82% (78-85) 10 (9,55-12)
	1 maand na booster % seropositief (95% BI) hSBA GMT (95% BI)	n=83 100% (96-100) 135 (108-170)	n=422 100% (99-100) 128 (118-139)
	12 maanden na booster % seropositief (95% BI) hSBA GMT (95% BI)	-	n=299 62% (56-67) 6,5 (5,63-7,5)
NadA	Voor booster % seropositief (95% BI) hSBA GMT (95% BI)	n=79 97% (91-100) 63 (49-83)	n=423 99% (97-100) 81 (74-89)
	1 maand na booster % seropositief (95% BI) hSBA GMT (95% BI)	n=84 100% (96-100) 1558 (1262-1923)	n=421 100% (99-100) 1465 (1350-1590)
	12 maanden na booster % seropositief (95% BI) hSBA GMT (95% BI)	-	n=298 97% (95-99) 81 (71-94)
PorA P1.4	Voor booster % seropositief (95% BI) hSBA GMT (95% BI)	n=83 19% (11-29) 1,61 (1,32-1,96)	n=426 22% (18-26) 2,14 (1,94-2,36)
	1 maand na booster % seropositief (95% BI) hSBA GMT (95% BI)	n=86 97% (90-99) 47 (36-62)	n=424 95% (93-97) 35 (31-39)
	12 maanden na booster % seropositief (95% BI) hSBA GMT (95% BI)	-	n=300 17% (13-22) 1,91 (1,7-2,15)
NHBA	Voor booster % seropositief (95% BI) hSBA GMT (95% BI)	n=69 25% (15-36) 2,36 (1,75-3,18)	n=100 61% (51-71) 8,4 (6,4-11)
	1 maand na booster % seropositief (95% BI) hSBA GMT (95% BI)	n=67 76% (64-86) 12 (8,52-17)	n=100 98% (93-100) 42 (36-50)
	12 maanden na booster % seropositief (95% BI) hSBA GMT (95% BI)	-	n=291 36% (31-42%) 3,35 (2,88-3,9)

* tijd voor booster verwijst naar de persistentie van bactericide antilichamen 8 maanden na vaccinatie met Bexsero op de leeftijd van 2, 3 en 4 maanden en 6 maanden na vaccinatie met Bexsero op de leeftijd van 2, 4 en 6 maanden.

** % seropositief = het percentage proefpersonen met hSBA \geq 1:5.

*** GMT = geometrisch gemiddelde titer.

Een afname van antilichaamtiter tegen de PorA P1.4 en fHbp-antigenen (bij respectievelijk 9%-10% en 12%-20% van de proefpersonen met een hSBA \geq 1:5) is waargenomen in een aanvullend onderzoek bij kinderen van 4 jaar bij wie als zuigeling een volledig priming- en boosterschema is toegepast. In hetzelfde onderzoek vormde de respons op een volgende dosis een indicatie van immunologisch geheugen, aangezien bij 81%-95% van de proefpersonen sprake was van een hSBA \geq 1:5 voor PorA P1.4 en bij 97%-100% voor fHbp-antigenen na volgende vaccinatie. Het klinisch belang van deze observatie en de noodzaak tot aanvullende booster doses om een langere beschermende immuniteit te kunnen garanderen, zijn niet vastgesteld.

Immunogeniciteit bij kinderen van 6 tot en met 11 maanden, 12 tot en met 23 maanden en 2 tot en met 10 jaar

De immunogeniciteit na twee doses die met een tussenperiode van twee maanden werden toegediend aan kinderen van 6 tot en met 26 maanden is gedocumenteerd in drie onderzoeken die zijn samengevat in Tabel 4. De serumresponspercentages en de hSBA GMT's tegen elk vaccinantigeen waren hoog en vergelijkbaar na de reeks van twee doses bij zuigelingen van 6-8 maanden en kinderen van 13-15 maanden en 24-26 maanden. Gegevens van antilichaampersistentie één jaar na de twee doses op de leeftijd van 13 en 15 maanden zijn ook samengevat in Tabel 4.

Tabel 4. Bactericide antilichaamrespons in serum na Bexsero-vaccinatie op een leeftijd van 6 en 8 maanden, 13 en 15 maanden, of 24 en 26 maanden, en persistentie van bactericide antilichamen één jaar na de twee doses op een leeftijd van 13 en 15 maanden

Antigeen		Leeftijdscategorie		
		6 tot en met 11 maanden	12 tot en met 23 maanden	2 tot en met 10 jaar
		Leeftijd bij vaccinatie		
	6, 8 maanden	13, 15 maanden	24, 26 maanden	
fHbp	<u>1 maand na 2^e dosis</u> % seropositief* (95% BI) hSBA GMT** (95% BI)	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 maanden na 2^e dosis</u> % seropositief (95% BI) hSBA GMT (95% BI)	-	n=68 74% (61-83) 14 (9,4-20)	-
NadA	<u>1 maand na 2^e dosis</u> % seropositief (95% BI) hSBA GMT (95% BI)	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 maanden na 2^e dosis</u> % seropositief (95% BI) hSBA GMT (95% BI)	-	n=68 97% (90-100) 70 (47-104)	-
PorA P1.4	<u>1 maand na 2^e dosis</u> % seropositief (95% BI) hSBA GMT (95% BI)	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 maanden na 2^e dosis</u> % seropositief (95% BI) hSBA GMT (95% BI)	-	n=68 18% (9-29) 1,65 (1,2-2,28)	-
NHBA	<u>1 maand na 2^e dosis</u> % seropositief (95% BI) hSBA GMT (95% BI)	-	n=46 63% (48-77) 11 (7,07-16)	n=100 97% (91-99) 38 (32-45)
	<u>12 maanden na 2^e dosis</u> % seropositief (95% BI) hSBA GMT (95% BI)	-	n=65 38% (27-51) 3,7 (2,15-6,35)	-

* % seropositief = het percentage proefpersonen met hSBA \geq 1:4 (in de leeftijdscategorie van 6 tot en met 11 maanden) en hSBA \geq 1:5 (in de leeftijdscategorie van 12 tot en met 23 maanden en 2 tot en met 10 jaar).

** GMT = geometrisch gemiddelde titer.

In een extra groep van 67 kinderen, geëvalueerd na vaccinatie met Bexsero op een leeftijd van 40 tot en met 44 maanden in twee vervolgonderzoeken (respectievelijk n = 36 en n = 29-31), werd een toename van hSBA-titers voor de vier referentieantigenen waargenomen. Het percentage seropositieve proefpersonen was 100% voor fHbp en NadA; 94% en 90% voor PorA P1.4; 89% en 72% voor NHBA.

Immunogeniciteit bij adolescenten (11 jaar of ouder) en volwassenen

Adolescenten kregen twee doses Bexsero toegediend met een interval van een, twee of zes maanden tussen de doses; deze gegevens zijn samengevat in Tabel 5 en Tabel 6.

In onderzoeken bij volwassenen zijn gegevens verkregen na twee doses Bexsero, met een interval van één of twee maanden tussen de doses (zie Tabel 7).

De vaccinatieschema's van twee doses, toegediend met een interval van één of twee maanden, gaven een vergelijkbare immuunrespons bij zowel volwassenen als adolescenten. Vergelijkbare immuunresponsen werden ook gemeten bij adolescenten die twee doses Bexsero toegediend kregen met een interval van zes maanden.

Tabel 5. Bactericide antilichaamrespons in serum bij adolescenten op één maand na twee doses Bexsero, toegediend volgens verschillende schema's van twee doses, en persistentie van bactericide antilichamen 18 tot 23 maanden na de tweede dosis

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

* % seropositief = het percentage proefpersonen met hSBA \geq 1:4.

** GMT = geometrisch gemiddelde titer.

In het adolescentenonderzoek werd de bactericide respons na twee doses Bexsero gestratificeerd naar een hSBA-uitgangswaarde van minder dan 1:4 of gelijk aan of groter dan 1:4. De serumresponspercentages en het percentage personen met ten minste een 4-voudige toename in hSBA-titers vanaf de uitgangswaarde tot één maand na de tweede dosis Bexsero zijn samengevat in Tabel 6. Na een vaccinatie met Bexsero was een hoog percentage personen seropositief en bereikte een 4-voudige toename van hSBA-titers, onafhankelijk van de status voor de vaccinatie.

Tabel 6. Percentage adolescenten met een serumrespons en ten minste een 4-voudige toename van bactericide titers op één maand na twee doses Bexsero, toegediend volgens verschillende schema's van twee doses - gestratificeerd naar pre-vaccinatie titers

Antigeen			0, 1 maanden	0, 2 maanden	0, 6 maanden
fHbp	% seropositief* na 2 ^e dosis (95% BI)	Titer voor vaccinatie <1:4	N=369 100% (98-100)	N=179 100% (98-100)	N=55 100% (94-100)
		Titer voor vaccinatie ≥1:4	N=269 100% (99-100)	N=140 100% (97-100)	N=31 100% (89-100)
	% 4-voudige toename na 2 ^e dosis (95% BI)	Titer voor vaccinatie <1:4	N=369 100% (98-100)	N=179 100% (98-100)	N=55 100% (94-100)
		Titer voor vaccinatie ≥1:4	N=268 90% (86-93)	N=140 86% (80-92)	N=31 90% (74-98)
NadA	% seropositief na 2 ^e dosis (95% BI)	Titer voor vaccinatie <1:4	N=427 100% (99-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)
		Titer voor vaccinatie ≥1:4	N=212 100% (98-100)	N=109 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)
	% 4-voudige toename na 2 ^e dosis (95% BI)	Titer voor vaccinatie <1:4	N=426 99% (98-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)
		Titer voor vaccinatie ≥1:4	N=212 96% (93-98)	N=109 95% (90-98)	N=22 95% (77-100)
PorA P1.4	% seropositief na 2 ^e dosis (95% BI)	Titer voor vaccinatie <1:4	N=427 100% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)
		Titer voor vaccinatie ≥1:4	N=212 100% (98-100)	N=111 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)
	% 4-voudige toename na 2 ^e dosis (95% BI)	Titer voor vaccinatie <1:4	N=426 99% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)
		Titer voor vaccinatie ≥1:4	N=211 81% (75-86)	N=111 77% (68-84)	N=22 82% (60-95)
NHBA	% seropositief na 2 ^e dosis (95% BI)	Titer voor vaccinatie <1:4	N=2 100% (16-100)	N=9 100% (66-100)	-
		Titer voor vaccinatie ≥1:4	N=44 100% (92-100)	N=37 100% (91-100)	-
	% 4-voudige toename na 2 ^e dosis (95% BI)	Titer voor vaccinatie <1:4	N=2 100% (16-100)	N=9 89% (52-100)	-
		Titer voor vaccinatie ≥1:4	N=44 30% (17-45)	N=37 19% (8-35)	-

* % seropositief = het percentage proefpersonen met hSBA ≥ 1:4.

Tabel 7. Bactericide antilichaamrespons in serum bij volwassenen na twee doses Bexsero die zijn toegediend volgens verschillende schema's van twee doses

Antigeen		0, 1 maanden	0, 2 maanden
fHbp	1 maand na 2 ^e dosis	N=28	N=46
	% seropositief* (95% BI)	100% (88-100)	100% (92-100)
	hSBA GMT** (95% BI)	100 (75-133)	93 (71-121)
NadA	1 maand na 2 ^e dosis	N=28	N=46
	% seropositief (95% BI)	100% (88-100)	100% (92-100)
	hSBA GMT (95% BI)	566 (338-948)	144 (108-193)
PorA P1.4	1 maand na 2 ^e dosis	N=28	N=46
	% seropositief (95% BI)	96% (82-100)	91% (79-98)
	hSBA GMT (95% BI)	47 (30-75)	32 (21-48)

* % seropositief = het percentage proefpersonen met hSBA \geq 1:4.

** GMT = geometrisch gemiddelde titer.

Bactericide respons in serum op NHBA-antigeen is niet geëvalueerd.

Immunogeniciteit in speciale populaties

Kinderen en adolescenten met complement deficiënties, asplenie of miltdisfunctie

In een fase 3 klinische studie ontvingen kinderen en adolescenten van 2 tot 17 jaar met complement deficiënties (40), met asplenie of miltdisfunctie (107) en in leeftijd overeenkomende gezonde personen (85), twee doses Bexsero met een interval tussen beide doses van twee maanden. 1 Maand na het 2-doses vaccinatieschema waren de percentages van de personen met hSBA \geq 1:5 bij individuen met complement deficiënties en asplenie of miltdisfunctie respectievelijk 87% en 97% voor antigeen fHbp, 95% and 100% voor antigeen NadA, 68% en 86% voor antigeen PorA P1.4, 73% en 94% voor antigeen NHBA, wat wijst op een immuunrepons bij deze immuungecompromitteerde personen. Het percentage gezonde personen met hSBA \geq 1:5 was 98% voor antigeen fHbp, 99% voor antigeen NadA, 83% voor antigeen PorA P1.4, en 99% voor antigeen NHBA.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Bexsero in een of meerdere subgroepen van pediatrie patiënten naar de preventie van meningokokkenziekte veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* groep B (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Histidine
Sucrose
Water voor injectie

Zie rubriek 2 voor het adsorbens.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,5 ml suspensie in een voorgevulde spuit (type I-glas) met zuigerstop (type I-broombutylrubber) en beschermdop (type I- of type II-rubber) met of zonder naalden.

Verpakkingsgrootten: 1 of 10 injectiespuiten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bij opslag kan fijn, gebroken wit bezinksel waargenomen worden in de voorgevulde spuit die de suspensie bevat.

Voor gebruik de voorgevulde spuit goed schudden om een homogene suspensie te verkrijgen.

Het vaccin moet voor toediening visueel worden onderzocht op deeltjes en verkleuring. Als deeltjes en/of verandering van het uiterlijk worden waargenomen, mag het vaccin niet worden toegediend. Als twee naalden met verschillende lengtes in de verpakking zijn meegeleverd, kiest u de juiste naald voor intramusculaire toediening.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

GSK Vaccines S.r.l
Via Fiorentina 1
53100 Siena
Italië

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 januari 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

DD/MM/JJJJ

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN)
EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN
LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER
VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN
NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT
EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET
GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof(fen) (NHBA, NadA, fHbp):

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Oostenrijk

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof (BMV):

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

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **Officiële vrijgifte van de batch**

In overeenstemming met artikel 114 van Richtlijn 2001/83/EG, zal de officiële vrijgifte van de batch worden uitgevoerd door een laboratorium van de staat of een specifiek daartoe aangewezen laboratorium.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bexsero suspensie voor injectie in voorgevulde spuit
Meningokokken groep B-vaccin (rDNA, component, geadsorbeerd)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Een dosis van 0,5 ml bevat:

Recombinant <i>Neisseria meningitidis</i> groep B NHBA/NadA/fHbp-eiwit	50/50/50 microgram
Buitenmembraanvesikels (BMV) van <i>Neisseria meningitidis</i> groep B-stam NZ98/254, gemeten als hoeveelheid totaal eiwit dat PorA P1.4 bevat	25 microgram

Geadsorbeerd aan aluminiumhydroxide (0,5 mg Al³⁺).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumchloride, histidine, sucrose, water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie voor injectie (0,5 ml)

1 voorgevulde spuit van 0,5 ml suspensie met naalden

1 voorgevulde spuit van 0,5 ml suspensie zonder naald

10 voorgevulde spuiten van elk 0,5 ml suspensie met naalden

10 voorgevulde spuiten van elk 0,5 ml suspensie zonder naald

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor intramusculair gebruik.

Voor gebruik goed schudden.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

GSK Vaccines S.r.l
Via Fiorentina 1
53100 Siena
Italië

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Bexsero suspensie voor injectie
Meningokokken B-vaccin
Intramusculair gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 dosis (0,5 ml)

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Bexsero suspensie voor injectie in voorgevulde spuit Meningokokken groep B-vaccin (rDNA, component, geadsorbeerd)

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat dit vaccin aan u of uw kind wordt toegediend want er staat belangrijke informatie in voor u of uw kind.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Geef dit vaccin niet door aan anderen, want het is alleen aan u of uw kind voorgeschreven.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Bexsero en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag dit middel niet aan u of uw kind worden toegediend of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Bexsero en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Bexsero is een meningokokken groep B-vaccin.

Bexsero bevat vier verschillende componenten van het oppervlak van de bacterie *Neisseria meningitidis* groep B.

Bexsero wordt toegediend aan personen van 2 maanden en ouder als bescherming tegen ziekten die worden veroorzaakt door de bacterie *Neisseria meningitidis* groep B. Deze bacterie kan ernstige en soms levensbedreigende infecties veroorzaken, zoals meningitis (ontsteking van de vliezen van de hersenen en het ruggenmerg) en sepsis (bloedvergiftiging).

Het vaccin werkt door het natuurlijke afweersysteem in het lichaam van de gevaccineerde persoon te stimuleren. Hierdoor ontstaat bescherming tegen de ziekte.

2. Wanneer mag dit middel niet aan u of uw kind worden toegediend of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent of uw kind is allergisch voor een van de stoffen in dit vaccin. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u of uw kind dit middel toegediend krijgen, indien u of uw kind de volgende symptomen hebben:

- Een ernstige infectie met hoge koorts. In dit geval wordt de vaccinatie uitgesteld. De aanwezigheid van een lichte infectie, zoals verkoudheid, hoeft niet te leiden tot uitstel van vaccinatie, maar raadpleeg hierover eerst uw arts of verpleegkundige.
- Hemofilie of een andere omstandigheid waardoor uw bloed niet voldoende stolt, zoals tijdens een behandeling met bloedverdunners (anticoagulantia). Raadpleeg hierover eerst uw arts of verpleegkundige.
- Vertel het uw arts als uw kind te vroeg geboren is (voor of met 28 weken zwangerschap), vooral als uw kind ademhalingsmoeilijkheden had. Voor een korte tijd stoppen met ademen, of onregelmatige ademhaling kan vaker optreden in de eerste drie dagen na vaccinatie bij deze baby's en speciale controle kan nodig zijn.
- Allergie voor het antibioticum kanamycine. De hoeveelheid kanamycine in het vaccin is (indien aanwezig) laag. Als u of uw kind mogelijk allergisch bent/is voor kanamycine, dient u eerst uw arts of verpleegkundige te raadplegen.

Flauwvallen, gevoel van zwakte of andere stressgerelateerde reacties kunnen optreden als reactie op een injectie met een naald. Vertel het uw arts of verpleegkundige als u eerder een dergelijke reactie gehad heeft.

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige wanneer u weet dat u of uw kind allergisch bent/is voor latex. De dop van de injectiespuit bevat mogelijk natuurlijk rubber (latex). Het risico op het ontwikkelen van een allergische reactie is zeer klein, maar uw arts of verpleegkundige moeten weten dat u allergisch bent wanneer zij afwegen of u of uw kind Bexsero moeten krijgen.

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Bexsero bij personen ouder dan 50 jaar. Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van Bexsero bij patiënten met chronische medische aandoeningen of een verzwakt immuunsysteem. Als u of uw kind een verzwakt immuunsysteem heeft (bijvoorbeeld als gevolg van het gebruik van immuunsuppressiva, een hiv-infectie of erfelijke afwijkingen in het natuurlijke afweersysteem), is het mogelijk dat de werkzaamheid van Bexsero lager is.

Zoals dat voor veel vaccins geldt, biedt Bexsero mogelijk geen volledige bescherming bij alle gevaccineerde personen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruiken u of uw kind naast Bexsero nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige.

Bexsero kan gelijktijdig met een van de volgende vaccincomponenten worden toegediend: difterie, tetanus, kinkhoest (pertussis), *Haemophilus influenzae* type b, polio, hepatitis B, pneumokokken, mazelen, bof, rodehond, waterpokken en meningokokken C. Raadpleeg uw arts of verpleegkundige voor meer informatie.

Bij gelijktijdige toediening met andere vaccins moet Bexsero op afzonderlijke injectieplaatsen worden toegediend.

Uw arts of verpleegkundige kan u vragen uw kind geneesmiddelen te geven die de koorts tijdens en na toediening van Bexsero verlagen. Hierdoor kan de ernst van enkele bijwerkingen van Bexsero afnemen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat dit middel wordt toegediend. De arts kan u adviseren toch Bexsero te gebruiken als u risico loopt op blootstelling aan een meningokokkeninfectie.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bexsero heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Enkele bijwerkingen die zijn vermeld in rubriek 4 "Mogelijke bijwerkingen" kunnen echter de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen tijdelijk beïnvloeden.

Bexsero bevat natriumchloride

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Bexsero (0,5 ml) wordt aan u of uw kind toegediend door een arts of verpleegkundige. Het vaccin wordt geïnjecteerd in een spier, meestal de dij bij zuigelingen of de bovenarm bij kinderen, jongeren en volwassenen.

Het is belangrijk dat u de instructies van uw arts of verpleegkundige opvolgt zodat u of uw kind alle injecties van de vaccinatiereeks toegediend krijgt.

Zuigelingen van 2 tot en met 5 maanden

Uw kind moet een eerste reeks van drie injecties met het vaccin krijgen, gevolgd door een vierde injectie (booster).

- De eerste injectie moet worden toegediend op de leeftijd van 2 maanden.
- De injecties moeten worden gegeven met een tussenperiode van ten minste 1 maand.
- Een vierde injectie (booster) wordt gegeven op de leeftijd van 12 tot en met 15 maanden. In geval van uitstel mag de booster niet later dan op de leeftijd van 24 maanden worden gegeven.

Zuigelingen van 6 tot en met 11 maanden

Niet-gevaccineerde zuigelingen tussen 6 en 11 maanden moeten twee injecties krijgen, gevolgd door een derde injectie (booster).

- Tussen de injecties moet een interval van ten minste 2 maanden worden aangehouden.
- Een derde injectie (booster) wordt gegeven in het tweede levensjaar, met een tussentijd van ten minste 2 maanden na de tweede injectie.

Kinderen van 12 maanden tot en met 23 maanden

Kinderen van 12 tot en met 23 maanden moeten twee injecties krijgen, gevolgd door een derde injectie (booster).

- De injecties moeten worden gegeven met een tussenperiode van ten minste 2 maanden.
- Een derde injectie (booster) wordt gegeven na een tussenperiode van 12 tot en met 23 maanden na de tweede injectie.

Kinderen van 2 tot en met 10 jaar

Kinderen van 2 tot en met 10 jaar moeten twee injecties krijgen.

- De injecties moeten worden gegeven met een tussenperiode van ten minste 2 maanden.

Jongeren (11 jaar of ouder) en volwassenen

Jongeren (11 jaar of ouder) en volwassenen moeten twee injecties krijgen.

- De injecties moeten worden gegeven met een tussenperiode van ten minste 1 maand.

Volwassenen ouder dan 50 jaar

Gegevens voor personen ouder dan 50 jaar ontbreken. Vraag uw arts of toediening van Bexsero voordelen voor u heeft.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit middel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk vaccin kan ook dit vaccin bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen van Bexsero (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op 10 personen) die u of uw kind kan krijgen (gerapporteerd voor alle leeftijdsgroepen) zijn:

- pijn/gevoeligheid op de injectieplaats, roodheid van de huid op de injectieplaats, zwelling van de huid op de injectieplaats en verharding van de huid op de injectieplaats

De volgende bijwerkingen kunnen zich ook voordoen na toediening van dit vaccin.

Zuigelingen en kinderen (tot en met 10 jaar)

Zeer vaak (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op 10 personen)

- koorts ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
- verlies van eetlust
- gevoeligheid of ongemak op de injectieplaats (inclusief ernstige injectieplaatsgevoeligheid die leidt tot huilen als de geïnjecteerde ledemaat wordt bewogen)
- pijnlijke gewrichten
- huiduitslag (kinderen van 12 tot en met 23 maanden) (soms na booster)
- slaperigheid
- zich geïrriteerd voelen
- ongewoon huilen
- braken
- diarree
- hoofdpijn

Vaak (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op 10 personen)

- huiduitslag (zuigelingen en kinderen van 2 tot en met 10 jaar)

Soms (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op 100 personen)

- hoge koorts ($\geq 40^{\circ}\text{C}$)
- toevallen (inclusief koortsstuipen)
- braken (na booster)
- droge huid
- bleekheid (zelden na booster)

Zelden (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op 1.000 personen)

- ziekte van Kawasaki, die mogelijk gepaard gaat met symptomen als koorts die langer dan vijf dagen aanhoudt, in combinatie met een huiduitslag op de romp, en soms gevolgd door vervelling van de huid op handen en vingers, gezwollen klieren in de hals, rode ogen, lippen, keel en tong
- jeukende uitslag, huiduitslag

Jongeren (11 jaar en ouder) en volwassenen

Zeer vaak (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op 10 personen)

- pijn op de injectieplaats die leidt tot onvermogen om normale dagelijkse activiteiten uit te voeren
- pijnlijke spieren en gewrichten
- misselijkheid

- algeheel gevoel van onwelbevinden
- hoofdpijn

Bijwerkingen die zijn gemeld nadat het geneesmiddel op de markt werd gebracht:

Allergische reacties waaronder ernstige zwelling van de lippen, mond, keel (wat moeite met slikken kan veroorzaken), moeilijk ademen met piepen of hoesten, huiduitslag, bewustzijnsverlies en zeer lage bloeddruk. Collaps (plotseling ontstaan van spierverslapping), minder reactief dan gebruikelijk of gebrek aan besef, en bleekheid of blauwachtige huidverkleuring bij jonge kinderen.

Gevoel van zwakte of flauwvallen.

Koorts (adolescenten vanaf 11 jaar en volwassenen)

Blaren op of rondom de injectieplaats

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Dit vaccin buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit vaccin niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw arts, apotheker of verpleegkundige wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

Een dosis (0,5 ml) bevat:

Werkzame stoffen:

Recombinant <i>Neisseria meningitidis</i> groep B NHBA-fusie-eiwit ^{1, 2, 3}	50 microgram
Recombinant <i>Neisseria meningitidis</i> groep B NadA-eiwit ^{1, 2, 3}	50 microgram
Recombinant <i>Neisseria meningitidis</i> groep B fHbp-fusie-eiwit ^{1, 2, 3}	50 microgram
Buitenmembraanvesikels (BMV) van <i>Neisseria meningitidis</i> groep B-stam NZ98/254, gemeten als hoeveelheid totaal eiwit dat PorA P1.4 bevat ²	25 microgram

¹ Geproduceerd in *E.coli* cellen door recombinant-DNA-technologie

² Geadsorbeerd aan aluminiumhydroxide (0,5 mg aluminium)

³ NHBA (Neisseria heparine-bindend antigeen), NadA (Neisseria-adhesine A), fHbp (factor H-bindend eiwit)

Andere stoffen:

Natriumchloride, histidine, sucrose en water voor injectie (zie rubriek 2 voor meer informatie over natrium en latex).

Hoe ziet Bexsero eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Bexsero is een suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit (Type I-glas) met een zuigerstop (Type I-broombutylrubber) en beschermdop (Type I- of Type II-rubber) met of zonder injectienaalden.

Verpakkingsgrootten: 1 of 10 injectiespuiten.
De oplossing is een melkwitte vloeistof.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

GSK Vaccines S.r.l.
Via Fiorentina 1
53100 Siena
Italië

Fabrikant:

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: +370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36-1-2255300

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 69 38 100
nlinfo@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: +372 667 6900

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

estonia@gsk.com

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: +39 04 59 21 81 11

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

firmapost@gsk.no

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 1 970 75-0
at.info@gsk.com

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)808 100 9997
customercontactuk@gsk.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Bij opslag kan een fijn, gebroken wit bezinksel waargenomen worden in de voorgevulde spuit die de suspensie bevat.

Voor gebruik de voorgevulde spuit goed schudden om een homogene suspensie te verkrijgen.

Het vaccin moet voor toediening visueel worden onderzocht op deeltjes en verkleuring. Als deeltjes en/of verandering van het uiterlijk worden waargenomen, mag het vaccin niet worden toegediend. Als twee naalden met verschillende lengtes in de verpakking zijn meegeleverd, kiest u de juiste naald voor intramusculaire toediening.

Niet in de vriezer bewaren.

Bexsero mag niet met andere vaccins in dezelfde injectiespuit worden gemengd.

Indien gelijktijdige toediening met andere vaccins noodzakelijk is, moeten de vaccins op afzonderlijke injectieplaatsen worden toegediend.

Er moet zorgvuldig op worden toegezien dat het vaccin uitsluitend intramusculair wordt toegediend.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.