

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Dosis (0,5 ml) enthält:

Rekombinantes NHBA-Fusionsprotein von *Neisseria meningitidis* der Gruppe B^{1, 2, 3} 50 Mikrogramm
Rekombinantes NadA-Protein von *Neisseria meningitidis* der Gruppe B^{1, 2, 3} 50 Mikrogramm
Rekombinantes fHbp-Fusionsprotein von *Neisseria meningitidis* der Gruppe B^{1, 2, 3} 50 Mikrogramm
Vesikel der äußeren Membran (Outer Membrane Vesicle, OMV) von *Neisseria meningitidis* der Gruppe B Stamm NZ98/254, gemessen als Menge des Gesamtproteins mit PorA P1.4² 25 Mikrogramm

¹ in *E. coli*-Zellen mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt
² an Aluminiumhydroxid (0,5 mg Al³⁺) adsorbiert
³ NHBA (Neisseria-Heparin-bindendes Antigen), NadA (Neisseria-Adhäsion A), fHbp (Faktor-H-bindendes Protein)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension.
Weiße, opaleszente, flüssige Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Siehe Tabelle 1

Tabelle 1. Übersicht über die Dosierung

Altersgruppe	Grundimmunisierung	Mindestabstand	Auffrischimpfung
Säuglinge, 2 bis 5 Monate	Drei Dosen zu je 0,5 ml, die erste Dosis verabreicht im Alter von 2 Monaten ^a	Nicht weniger als 1 Monat	Ja, 1 Dosis im Alter von 12 bis 15 Monaten ^{b, c}
Nicht geimpfte Säuglinge, 6 bis 11 Monate	Zwei Dosen zu je 0,5 ml	Nicht weniger als 2 Monate	Ja, eine Dosis im zweiten Lebensjahr, mit Mindestabstand von 2 Monaten zwischen Grundimmunisierung und Auffrischimpfung ^c
Nicht geimpfte Kinder, 12 bis 23 Monate	Zwei Dosen zu je 0,5 ml	Nicht weniger als 2 Monate	Ja, eine Dosis mit Abstand von 12 bis 23 Monaten zwischen Grundimmunisierung und Auffrischimpfung ^c
Kinder, 2 bis 10 Jahre	Zwei Dosen zu je 0,5 ml	Nicht weniger als 2 Monate	Notwendigkeit ist derzeit nicht bekannt ^d
Jugendliche (ab 11 Jahren) und Erwachsene*	Zwei Dosen zu je 0,5 ml	Nicht weniger als 1 Monat	Notwendigkeit ist derzeit nicht bekannt ^d

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

^b Im Fall einer Verzögerung sollte die Auffrischimpfung spätestens im Alter von 24 Monaten verabreicht werden.

^c Siehe Abschnitt 5.1. Die Notwendigkeit und der Zeitpunkt für weitere Auffrischimpfungen sind noch nicht festgelegt.

^d Siehe Abschnitt 5.1.

* Für Erwachsene über 50 Jahre liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

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

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Nicht intravaskulär injizieren.

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen muss für den Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach der Verabreichung des Impfstoffs, eine

angemessene medizinische Betreuung und Überwachung sichergestellt sein.

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

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

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

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

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

Erfolgt die Grundimmunisierung bei sehr früh geborenen Säuglingen (Geburt vor oder in der 28. SSW), insbesondere bei Säug-

lingen mit respiratorischer Unreife, ist das potenzielle Risiko einer Apnoe sowie eine notwendige respiratorische Überwachung über einen Zeitraum von 48–72 Stunden zu berücksichtigen. Da der Nutzen der Impfung in dieser Altersgruppe der Säuglinge hoch ist, sollte die Impfung nicht unterlassen oder verschoben werden.

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Anwendung mit anderen Impfstoffen

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

Klinische Studien zeigen, dass die Immunantwort der routinemäßig verabreichten Mehrfachimpfstoffe durch die gleichzeitige Verabreichung von Bexsero nicht beeinträchtigt wurde; (nicht-Unterlegenheit im Vergleich zur Alleingabe der Routineimpfstoffe) Die Immunantwort auf inaktivierte Polioviren Typ 2 und Pneumokokken-Konjugat-Serotyp 6B, zeigte sich in den durchgeführten Studien nicht konsistent, und es wurden niedrigere Keuchhusten-Pertactin-Antikörpertiter beobachtet. Diese Daten weisen jedoch nicht auf eine klinisch signifikante Interferenz hin.

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

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

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

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor.

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

Die Sicherheit von Bexsero wurde in 14 Studien einschließlich 10 randomisierten kontrollierten klinischen Studien mit 8776 Personen (ab einem Lebensalter von 2 Monaten) untersucht, die mindestens eine Dosis Bexsero erhielten. 5849 der Personen, die mit Bexsero geimpft wurden, waren Säuglinge und Kinder (unter 2 Jahren), 250 waren Kinder (2 bis 10 Jahre) und 2677 Personen waren Jugendliche und Erwachsene. Von den Personen, die im Säuglingsalter mit

Bexsero grundimmunisiert wurden, erhielten 3285 eine Aufrischimpfung im zweiten Lebensjahr.

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

In klinischen Studien mit Säuglingen, die im Alter von 2, 4 und 6 Monaten geimpft wurden, trat Fieber ($\geq 38^\circ\text{C}$) bei 69% bis 79% der Personen auf, wenn Bexsero gleichzeitig mit Routineimpfstoffen (mit den folgenden Antigenen: 7-valentes Pneumokokken-Konjugat, Diphtherie, Tetanus, Keuchhusten, Hepatitis B, Poliomyelitis [inaktivierter Impfstoff], *Haemophilus influenzae* Typ B) angewendet wurde, im Vergleich zu 44% bis 59% der Personen, wenn die Routineimpfstoffe alleine angewendet wurden. Bei Säuglingen, die Bexsero und Routineimpfstoffe erhielten, wurden zudem häufiger Antipyretika verabreicht. Wurde Bexsero alleine angewendet, war das Auftreten von Fieber vergleichbar mit dem Auftreten von Fieber bei der Anwendung von Routineimpfstoffen für Säuglinge, die im Rahmen von klinischen Studien verabreicht wurden. Trat Fieber auf, so folgte der Verlauf in der Regel einem vorhersehbaren Muster, bei dem das Fieber in der Mehrzahl der Fälle bis zum Tag nach der Impfung abklang.

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

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

Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen

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

Die Häufigkeit wird in folgende Kategorien unterteilt:

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

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

Säuglinge und Kinder (bis 10 Jahre)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Essstörungen

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schläfrigkeit, ungewöhnliches Schreien/Weinen

Gelegentlich: Krampfanfälle (auch Fieberkrämpfe)

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Blässe (selten nach Aufrischimpfung)

Selten: Kawasaki-Syndrom

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Sehr häufig: Diarrhö, Erbrechen (gelegentlich nach Auffrischimpfung)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Hautausschlag (Kinder von 12 bis 23 Monaten) (gelegentlich nach Auffrischimpfung)

Häufig: Hautausschlag (Säuglinge und Kinder von 2 bis 10 Jahren)

Gelegentlich: Ekzeme

Selten: Urtikaria

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

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

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

Jugendliche (ab 11 Jahre) und Erwachsene

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerz

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

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

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr häufig: Myalgie, Arthralgie

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51 – 59, 63225 Langen, Telefon +49 6 10 37 70, Telefax +49 61 03 77 12 34, Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Die Immunisierung mit Bexsero soll die Bildung bakterizider Antikörper stimulieren,

die die Impfstoff-Antigene NHBA, NadA, fHbp und PorA P1.4 (immundominantes Antigen in der OMV-Komponente) erkennen und vor invasiven Meningokokken-Erkrankungen (IME) schützen. Da diese Antigene von verschiedenen Stämmen veränderlich exprimiert werden, werden Meningokokken, die ausreichende Mengen exprimieren, durch die Impfstoff-vermittelten Antikörper abgetötet. Das Meningococcal Antigen Typing System (MATS) wurde entwickelt, um einen Zusammenhang zwischen den Antigenprofilen verschiedener Meningokokken-Bakterienstämme der Gruppe B und der Abtötung der Stämme im Serum-Bakterizidie-Test mit humanem Komplement (hSBA) herzustellen. Eine Untersuchung von etwa 1.000 verschiedenen Isolaten invasiver Meningokokken der Gruppe B, die in den Jahren 2007 – 2008 in fünf europäischen Ländern gesammelt wurden, zeigten für 73 % bis 87 % der Isolate (je nach Ursprungsland) ein passendes MATS-Antigenprofil, das durch den Impfstoff abgedeckt war. Insgesamt 78 % der etwa 1.000 Stämme (95%-Konfidenzintervall 63 % – 90 %) waren potenziell empfindlich gegen Impfstoff-vermittelte Antikörper.

Klinische Wirksamkeit

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

Immunogenität

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

Daten vom Referenzstamm für NHBA verfügbar.

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

Immunogenität bei Säuglingen und Kindern

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

Immunogenität bei Säuglingen von 2 bis 6 Monaten

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

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

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

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

** GMT = Geometrisches Mittel des Titers.

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

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

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

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

***GMT = Geometrisches Mittel des Titers.

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

Antigen		Altersgruppe		
		6 bis 11 Monate	12 bis 23 Monate	2 bis 10 Jahre
		Impfalter		
		6, 8 Monate	13, 15 Monate	24, 26 Monate
fHbp	1 Monat nach 2. Dosis % seropositiv* (95%-KI) hSBA-GMT** (95%-KI)	N = 23 100 % (85–100) 250 (173–361)	N = 163 100 % (98–100) 271 (237–310)	N = 105 100 % (97–100) 220 (186–261)
	12 Monate nach 2. Dosis % seropositiv (95%-KI) hSBA-GMT (95%-KI)	–	N = 68 74 % (61–83) 14 (9,4–20)	–
NadA	1 Monat nach 2. Dosis % seropositiv (95%-KI) hSBA-GMT (95%-KI)	N = 23 100 % (85–100) 534 (395–721)	N = 164 100 % (98–100) 599 (520–690)	N = 103 99 % (95–100) 455 (372–556)
	12 Monate nach 2. Dosis % seropositiv (95%-KI) hSBA-GMT (95%-KI)	–	N = 68 97 % (90–100) 70 (47–104)	–

Fortsetzung auf Seite 5

dieses Antigen jedoch weniger immunogen. Die klinische Relevanz der verminderten Immunogenität von NHBA-Antigen in diesem Impfschema ist nicht bekannt.

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

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

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

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

Immunogenität bei Jugendlichen (ab 11 Jahren) und Erwachsenen

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

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

In der Studie mit Jugendlichen wurde die bakterizide Immunantwort nach zwei Dosen Bexsero nach dem hSBA-Titer zu Studienbeginn stratifiziert (unter 1:4 oder größer/gleich 1:4). Tabelle 6 zeigt zusammenfassend den Anteil der Personen mit schützen-

Fortsetzung Tabelle 4

Antigen		Altersgruppe		
		6 bis 11 Monate	12 bis 23 Monate	2 bis 10 Jahre
		Impfalter		
		6, 8 Monate	13, 15 Monate	24, 26 Monate
PorA P1.4	1 Monat nach 2. Dosis % seropositiv (95%-KI) hSBA-GMT (95%-KI)	N = 22 95 % (77–100) 27 (21–36)	N = 164 100 % (98–100) 43 (38–49)	N = 108 98 % (93–100) 27 (23–32)
	12 Monate nach 2. Dosis % seropositiv (95%-KI) hSBA-GMT (95%-KI)	–	N = 68 18 % (9–29) 1,65 (1,2–2,28)	–
NHBA	1 Monat nach 2. Dosis % seropositiv (95%-KI) hSBA-GMT (95%-KI)	–	N = 46 63 % (48–77) 11 (7,07–16)	N = 100 97 % (91–99) 38 (32–45)
	12 Monate nach 2. Dosis % seropositiv (95%-KI) hSBA-GMT (95%-KI)	–	N = 65 38 % (27–51) 3,7 (2,15–6,35)	–

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

** GMT = Geometrisches Mittel des Titers.

den Antikörperantworten und mindestens Vervierfachung des hSBA-Titers einen Monat nach der zweiten Dosis Bexsero im Vergleich zum Titer bei Studienbeginn. Nach der Impfung mit Bexsero zeigte ein hoher Anteil der Personen schützende Antikörperantworten sowie eine Vervierfachung des hSBA-Titers unabhängig vom Antikörperstatus vor der Impfung.

Siehe Tabelle 6 auf Seite 6

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

Tabelle 5. Bakterizide Antikörperantwort im Serum bei Jugendlichen oder Erwachsenen einen Monat nach zwei Dosen Bexsero, verabreicht in verschiedenen zwei Dosen-Impfschemata sowie Persistenz der bakteriziden Antikörper 18 bis 23 Monate nach der zweiten Dosis

Antigen		Jugendliche			Erwachsene	
		0, 1 Monate	0, 2 Monate	0, 6 Monate	0, 1 Monate	0, 2 Monate
fHbp	1 Monat nach 2. Dosis	N = 638	N = 319	N = 86	N = 28	N = 46
	% seropositiv* (95%-KI)	100 % (99–100)	100 % (99–100)	100 % (99–100)	100 % (88–100)	100 % (92–100)
	hSBA-GMT** (95%-KI)	210 (193–229)	234 (209–263)	218 (157–302)	100 (75–133)	93 (71–121)
	18–23 Monate nach 2. Dosis	N = 102	N = 106	N = 49	–	–
	% seropositiv (95%-KI)	82 % (74–89)	81 % (72–88)	84 % (70–93)	–	–
	hSBA-GMT (95%-KI)	29 (20–42)	34 (24–49)	27 (16–45)	–	–
NadA	1 Monat nach 2. Dosis	N = 639	N = 320	N = 86	N = 28	N = 46
	% seropositiv (95%-KI)	100 % (99–100)	99 % (98–100)	99 % (94–100)	100 % (88–100)	100 % (92–100)
	hSBA-GMT (95%-KI)	490 (455–528)	734 (653–825)	880 (675–1147)	566 (338–948)	144 (108–193)
	18–23 Monate nach 2. Dosis	N = 102	N = 106	N = 49	–	–
	% seropositiv (95%-KI)	93 % (86–97)	95 % (89–98)	94 % (83–99)	–	–
	hSBA-GMT (95%-KI)	40 (30–54)	43 (33–58)	65 (43–98)	–	–
PorA P1.4	1 Monat nach 2. Dosis	N = 639	N = 319	N = 86	N = 28	N = 46
	% seropositiv (95%-KI)	100 % (99–100)	100 % (99–100)	100 % (96–100)	96 % (82–100)	91 % (79–98)
	hSBA-GMT (95%-KI)	92 (84–102)	123 (107–142)	140 (101–195)	47 (30–75)	32 (21–48)
	18–23 Monate nach 2. Dosis	N = 102	N = 106	N = 49	–	–
	% seropositiv (95%-KI)	75 % (65–83)	75 % (66–83)	86 % (73–94)	–	–
	hSBA-GMT (95%-KI)	17 (12–24)	19 (14–27)	27 (17–43)	–	–

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 5

Antigen		Jugendliche			Erwachsene	
		0, 1 Monate	0, 2 Monate	0, 6 Monate	0, 1 Monate	0, 2 Monate
NHBA	1 Monat nach 2. Dosis	N = 46	N = 46	–	–	–
	% seropositiv (95%-KI)	100 % (92–100)	100 % (92–100)	–	–	–
	hSBA-GMT (95%-KI)	99 (76–129)	107 (82–140)	–	–	–

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

** GMT = Geometrisches Mittel des Titers.

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

Antigen			0, 1 Monate	0, 2 Monate	0, 6 Monate
fHbp	% seropositiv* (95%-KI)	Titer vor Impfung < 1:4	N = 369 100 % (98–100)	N = 179 100 % (98–100)	N = 55 100 % (94–100)
		Titer vor Impfung \geq 1:4	N = 269 100 % (99–100)	N = 140 100 % (97–100)	N = 31 100 % (89–100)
	% Vervierfachung (95%-KI)	Titer vor Impfung < 1:4	N = 369 100 % (98–100)	N = 179 100 % (98–100)	N = 55 100 % (94–100)
		Titer vor Impfung \geq 1:4	N = 268 90 % (86–93)	N = 140 86 % (80–92)	N = 31 90 % (74–98)
NadA	% seropositiv (95%-KI)	Titer vor Impfung < 1:4	N = 427 100 % (99–100)	N = 211 99 % (97–100)	N = 64 98 % (92–100)
		Titer vor Impfung \geq 1:4	N = 212 100 % (98–100)	N = 109 100 % (97–100)	N = 22 100 % (85–100)
	% Vervierfachung (95%-KI)	Titer vor Impfung < 1:4	N = 426 99 % (98–100)	N = 211 99 % (97–100)	N = 64 98 % (92–100)
		Titer vor Impfung \geq 1:4	N = 212 96 % (93–98)	N = 109 95 % (90–98)	N = 22 95 % (77–100)
PorA P1.4	% seropositiv (95%-KI)	Titer vor Impfung < 1:4	N = 427 100 % (98–100)	N = 208 100 % (98–100)	N = 64 100 % (94–100)
		Titer vor Impfung \geq 1:4	N = 212 100 % (98–100)	N = 111 100 % (97–100)	N = 22 100 % (85–100)
	% Vervierfachung (95%-KI)	Titer vor Impfung < 1:4	N = 426 99 % (98–100)	N = 208 100 % (98–100)	N = 64 100 % (94–100)
		Titer vor Impfung \geq 1:4	N = 211 81 % (75–86)	N = 111 77 % (68–84)	N = 22 82 % (60–95)
NHBA	% seropositiv (95%-KI)	Titer vor Impfung < 1:4	N = 2 100 % (16–100)	N = 9 100 % (66–100)	–
		Titer vor Impfung \geq 1:4	N = 44 100 % (92–100)	N = 37 100 % (91–100)	–
	% Vervierfachung (95%-KI)	Titer vor Impfung < 1:4	N = 2 100 % (16–100)	N = 9 89 % (52–100)	–
		Titer vor Impfung \geq 1:4	N = 44 30 % (17–45)	N = 37 19 % (8–35)	–

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Histidin

Saccharose
Wasser für Injektionszwecke

Angaben zum Adsorbens siehe Abschnitt 2.

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit Stopfen (Typ-I-Brombutylkautschuk) und Verschlusskappe (Typ-I-

oder Typ-II-Kautschuk) mit oder ohne Kanüle.

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
14. Januar 2013

10. STAND DER INFORMATION

06.2014

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

11. VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt