



▼ 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 P1.4 ² 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. Bei der Impfscheidung sollten die Auswirkungen invasiver Erkrankungen in den verschiedenen Altersgruppen sowie die Variabilität der Antigen-epidemiologie 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 Impfstoffes 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 | Abstand zwischen den Dosen der Grundimmunisierung | Auffrischimpfung |
|---|--|---|--|
| Säuglinge, 2 bis 5 Monate | Drei Dosen zu je 0,5 ml. Die erste Dosis sollte im Alter von 2 Monaten verabreicht werden ^a | Mindestens 1 Monat | Ja, eine Dosis im Alter von 12 bis 15 Monaten ^{b, c} |
| Nicht geimpfte Säuglinge, 6 bis 11 Monate | Zwei Dosen zu je 0,5 ml | Mindestens 2 Monate | Ja, eine Dosis im zweiten Lebensjahr, mit einem Mindestabstand von 2 Monaten zwischen Grundimmunisierung und Auffrischimpfung ^c |
| Nicht geimpfte Kinder, 12 bis 23 Monate | Zwei Dosen zu je 0,5 ml | Mindestens 2 Monate | Ja, eine Dosis mit einem Abstand von 12 bis 23 Monaten zwischen Grundimmunisierung und Auffrischimpfung ^c |
| Kinder, 2 bis 10 Jahre | Zwei Dosen zu je 0,5 ml | Mindestens 2 Monate | Notwendigkeit ist derzeit nicht bekannt ^d |
| Jugendliche (ab 11 Jahren) und Erwachsene* | Zwei Dosen zu je 0,5 ml | Mindestens 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 Jahren liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Der Impfstoff ist tief intramuskulär zu injizieren, bei Säuglingen vorzugsweise in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels, bei älteren Personen in den Deltamuskel des Oberarms.

Werden mehrere Impfstoffe gleichzeitig 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 gemischt werden.

Zu Hinweisen zur Handhabung des Impfstoffes 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 leichten Infekten, beispielsweise bei einer Erkältung, muss die Impfung jedoch nicht verschoben werden.

Nicht intravaskulär injizieren.

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen muss für den Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach der Verabreichung des Impfstoffes eine angemessene medizinische

Behandlung und Überwachung sichergestellt sein.

Angstbedingte Reaktionen, einschließlich vasovagaler Reaktionen (Synkope), Hyperventilation oder stressbedingte Reaktionen können als psychogene Reaktionen auf die Injektion des Impfstoffes auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Im Vorfeld sollten geeignete Maßnahmen zur Vermeidung von Verletzungen im Falle einer Ohnmacht ergriffen werden.

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 Injektionsrisiko deutlich übersteigt.

Wie bei allen Impfstoffen sind nach einer Impfung mit Bexsero möglicherweise nicht alle Geimpften geschützt.

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 Verabreichung von Antipyretika bei und kurz nach der Impfung kann die Häufigkeit und die Ausprägung von fiebrigen Reaktionen nach der Impfung vermindern. Die antipyretische Medikation ist gemäß den landesspezifischen Richtlinien für Säuglinge und Kinder (unter 2 Jahren) einzuleiten.

Personen mit eingeschränkter Immunantwort, sei es aufgrund einer Behandlung mit Immunsuppressiva, einer Erbkrankheit oder aus anderen Gründen, zeigen möglicherweise auf die aktive Immunisierung eine verminderte Antikörperantwort.

Für Personen mit Komplementmangel, Asplenie oder Dysfunktion der Milz sind Daten zur Immunogenität verfügbar (siehe Abschnitt 5.1).

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

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

Die Verschlusskappe der Spritze kann Naturlatex enthalten. Das Risiko von allergischen Reaktionen ist sehr gering; dennoch muss der Arzt das Nutzen-Risiko-Verhältnis vor der Anwendung dieses Impfstoffes 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.

Die sichere Anwendung von Bexsero bei Personen, die gegen Kanamycin allergisch sind, wurde bislang nicht nachgewiesen.

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, Pertussis (azellulär), *Haemophilus influenzae* Typ B, Poliomyelitis (inaktiviert), Hepatitis B, heptavalentes Pneumokokken-Konjugat, Masern, Mumps, Röteln, Windpocken und Meningokokken-Gruppe C-CRM-Konjugat.

Klinische Studien zeigten, dass die Immunantwort auf die routinemäßig verabreichten Impfstoffe durch die gleichzeitige Verabreichung von Bexsero nicht beeinträchtigt wurde, basierend auf der Nicht-Unterlegenheit der Antikörperantwort-Raten im Vergleich zur alleinigen Gabe der Routineimpfstoffe. Die Immunantwort auf inaktivierte Polioviren Typ 2 und Pneumokokken-Konjugat-Serotyp 6B war in den durchgeführten Studien nicht konsistent, und es wurden niedrigere Antikörpertiter gegen Pertussis Pertactin beobachtet. Diese Daten deuten jedoch nicht auf eine klinisch signifikante Interferenz hin.

Wegen eines erhöhten Risikos für Fieber, Druckschmerzen an der Injektionsstelle,

veränderte 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 die Häufigkeit und Schwere 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 ca. 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 Impfstoffes bei Müttern und ihren Kindern während der Stillzeit vor. Vor der Entscheidung, die Impfung während der Stillzeit vorzunehmen, muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis sorgfältig abgewogen 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 möglicher-

weise einige der unter Abschnitt 4.8 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 Auffrischimpfung im zweiten Lebensjahr. Zusätzlich wurden die Daten von weiteren 207 Kindern ausgewertet, die Bexsero in einer Folgestudie erhielten.

In klinischen Studien mit Säuglingen und Kindern (unter 2 Jahren) wurden Druckschmerzen 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, Pertussis (azellulär), Hepatitis B, Poliomyelitis (inaktiviert), *Haemophilus influenzae* Typ B) verabreicht wurde, im Vergleich zu 44% bis 59% der Personen, wenn die Routineimpfstoffe alleine verabreicht wurden. Bei Säuglingen, die Bexsero und Routineimpfstoffe erhielten, wurden zudem häufiger Antipyretika verabreicht. Wurde Bexsero alleine verabreicht, trat Fieber mit einer vergleichbaren Häufigkeit auf wie bei der Verabreichung von Routineimpfstoffen für Säuglinge im Rahmen von klinischen Studien. 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 Schmerzen an der Injektionsstelle, Unwohlsein und Kopfschmerzen als häufigste lokale und systemische Nebenwirkungen beobachtet.

Bei der Verabreichung nachfolgender Dosen der Impfserie wurde kein häufigeres Auftreten und keine verstärkte Ausprägung der Nebenwirkungen beobachtet.

Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen

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

Die Häufigkeit wird in folgende Kategorien unterteilt:

Sehr häufig: ($\geq 1/10$)
Häufig: ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Gelegentlich: ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Selten: ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Sehr selten: ($< 1/10.000$)
Nicht bekannt: (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

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

Zusätzlich zu den Berichten aus klinischen Studien sind die weltweit seit der Markteinführung von Bexsero freiwillig gemeldeten Nebenwirkungen unten aufgeführt. Da diese Nebenwirkungen freiwillig von einer Population unbekannter Größe gemeldet wurden, ist es nicht immer möglich, ihre Häufigkeit verlässlich einzuschätzen. Daher wurden sie dementsprechend mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ eingestuft.

Säuglinge und Kinder (bis 10 Jahre)

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: allergische Reaktionen (einschließlich anaphylaktische Reaktionen)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Essstörungen

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schläfrigkeit, ungewöhnliches Schreien/Weinen, Kopfschmerzen
Gelegentlich: Krampfanfälle (einschließlich Fieberkrämpfe)

Nicht bekannt: hypoton-hyporesponsive Episode

Gefäßkrankungen

Gelegentlich: Blässe (selten nach Auffrischimpfung)

Selten: Kawasaki-Syndrom

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Diarrhö, Erbrechen (gelegentlich nach Auffrischimpfung)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

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

Gelegentlich: Ekzeme

Selten: Urtikaria

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr häufig: Arthralgie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Fieber ($\geq 38^\circ\text{C}$), Druckschmerzen an der Injektionsstelle (einschließlich erhebliche Druckschmerzen 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 ($\geq 40^\circ\text{C}$)

Nicht bekannt: Blasen an der oder um die Injektionsstelle herum

Jugendliche (ab 11 Jahren) und Erwachsene

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: allergische Reaktionen (einschließlich anaphylaktischer Reaktionen)

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen
Nicht bekannt: Synkope oder vasovagale Reaktionen auf die Injektion

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr häufig: Myalgie, Arthralgie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Schmerzen an der Injektionsstelle (einschließlich erhebliche Schmerzen an der Injektionsstelle, definiert als Unvermögen, alltägliche Aktivitäten auszuüben), Schwellung an der Injektionsstelle, Verhärtung an der Injektionsstelle, Erytheme an der Injektionsstelle, Unwohlsein
Nicht bekannt: Fieber, Blasen an der oder um die Injektionsstelle herum

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Impfstoffe
und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

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 von denen erwartet wird, dass sie vor invasiven Meningokokken-Erkrankungen (IME) schützen. Da diese Antigene von verschiedenen Stämmen variabel exprimiert werden, können Meningokokken, die davon ausreichende Mengen exprimieren, durch die Impfstoff-vermittelten Antikörper abgetötet werden. Das „Meningococcal Antigen Typing System“ (MATS) wurde ent-

wickelt, 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 Impfstoffes wurde von der Antigen-spezifischen bakteriziden Antikörperantwort des Impfstoffes abgeleitet (siehe Abschnitt „Immunogenität“).

Immunogenität

Die bakterizide Serum-Antikörperantwort auf jedes der Impfstoff-Antigene NadA, fHbp, NHBA und PorA P1.4 wurde jeweils gegen vier Meningokokken-Referenzstämme der Gruppe B untersucht. Die bakteriziden Antikörper gegen diese Stämme wurden mit dem Serum-Bakterizidie-Test mit humanem Serum als Komplementquelle (hSBA) gemessen. Es sind nicht für alle Impfschemata Daten vom Referenzstamm für NHBA verfügbar.

Der Großteil der primären Immunogenitätsstudien wurde als randomisierte, kontrollierte, multizentrische klinische Studien durchgeführt. Die Immunogenität wurde bei Säuglingen, Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen untersucht.

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 auf Seite 4) sowie einen Monat nach der Auffrischimpfung (siehe Tabelle 3 auf Seite 4) entnommen. In einer Erweiterungsstudie wurde die Persistenz der Immunantwort ein Jahr nach der Auffrischimpfung beurteilt (siehe Tabelle 3). Zuvor nicht geimpfte Kinder erhielten zwei Dosen im zweiten Lebensjahr, wobei die Persistenz der Antikörper ein Jahr nach der zweiten Dosis gemessen wurde (siehe Tabelle 4 auf Seite 5). 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 im Alter von 2 bis 6 Monaten

Tabelle 2 zeigt die 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 Antikörper-

Tabelle 2. Bakterizide Serum-Antikörperantwort einen Monat nach der dritten 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 Serum-Antikörperantwort 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.

antwort gegen die Antigene 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 dieses Antigen jedoch weniger immunogen. Die klinische Relevanz der verminderten Immunogenität des NHBA-Antigens bei 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 der Auffrischimpfung wird hier gezeigt.

In einer zusätzlichen Studie mit 4-jährigen Kindern, die als Säuglinge eine komplette Grundimmunisierung sowie nachfolgend eine Auffrischimpfung erhalten hatten, wurde ein Rückgang der Antikörpertiter gegen PorA P1.4- und fHbp-Antigene (auf 9%–10% bzw. 12%–20% der Studienteilnehmer mit einem hSBA \geq 1 : 5) beobachtet. In derselben Studie deutete die Antwort auf eine weitere Dosis auf ein Immungedächtnis hin, da 81%–95% der Studienteilnehmer nach der Impfung einen hSBA \geq 1:5 gegen PorA P1.4- und 97%–100% gegen fHbp-Antigene aufwiesen. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung und die Notwendigkeit zusätzlicher Auffrischimpfungen für die Aufrechterhaltung einer längerfristig schützenden Immunität sind bisher nicht belegt.

Immunogenität bei Kindern im Alter 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 Impfserie 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 den untersuchten 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 Kinder lag bei 100% für fHbp und NadA, bei 94% und 90% für PorA P1.4 sowie bei 89% und 72% für NHBA.



Tabelle 4. Bakterizide Serum-Antikörperantwort 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) | – |
| 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 ≥ 1:4 (in der Altersgruppe 6–11 Monate) bzw. einen hSBA ≥ 1:5 (in der Altersgruppe 12–23 Monate und 2–10 Jahre) erreichten.

** GMT = Geometrisches Mittel des Titers.

Immunogenität bei Jugendlichen (ab 11 Jahren) und Erwachsenen

Jugendliche erhielten zwei Dosen Bexsero in einem Abstand von einem, zwei oder sechs Monaten; Tabelle 5 und Tabelle 6 auf Seite 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 7 auf Seite 7).

Die Impfschemata mit zwei Dosen im Abstand von einem oder zwei Monaten zeigten vergleichbare Immunantworten sowohl bei Erwachsenen als auch bei Jugendlichen. Bei der Impfung von Jugendlichen mit zwei Dosen Bexsero im Abstand von

sechs Monaten wurden ebenfalls vergleichbare Immunantworten gemessen.

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

Immunogenität bei speziellen Populationen
Kinder und Jugendliche mit Komplementmangel, Asplenie oder Dysfunktion der Milz

In einer klinischen Studie der Phase III erhielten Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 17 Jahren mit Komplementmangel (40), mit Asplenie oder Dysfunktion der Milz (107) und Gesunde jeweils gleichen Alters (85) zwei Dosen Bexsero im Abstand von zwei Monaten. Einen Monat nach der Impfserie bestehend aus zwei Dosen betrug die prozentualen Anteile an Geimpften mit hSBA ≥ 1:5 bei Personen mit Komplementmangel bzw. Asplenie oder Dysfunktion der Milz 87 % bzw. 97 % für Antigen fHbp, 95 % bzw. 100 % für Antigen NadA, 68 % bzw. 86 % für Antigen PorA P1.4 und 73 % bzw. 94 % für Antigen NHBA, was bei diesen immungeschwächten Personen auf eine Immunantwort hindeutet. Der prozentuale Anteil an Gesunden mit hSBA ≥ 1:5 betrug 98 % für Antigen fHbp, 99 % für Antigen NadA, 83 % für Antigen PorA P1.4 und 99 % für Antigen NHBA.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Natriumchlorid
- Histidin
- Saccharose
- Wasser für Injektionszwecke

Angaben zum Adsorbens siehe Abschnitt 2.

Tabelle 5. Bakterizide Serum-Antikörperantwort bei Jugendlichen 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 | | 0, 1 Monate | 0, 2 Monate | 0, 6 Monate |
|---------|----------------------------|----------------|----------------|----------------|
| fHbp | 1 Monat nach 2. Dosis | N = 638 | N = 319 | N = 86 |
| | % seropositiv* (95 % KI) | 100 % (99–100) | 100 % (99–100) | 100 % (99–100) |
| | hSBA-GMT** (95 % KI) | 210 (193–229) | 234 (209–263) | 218 (157–302) |
| | 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) |

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 5

| Antigen | | 0, 1 Monate | 0, 2 Monate | 0, 6 Monate |
|-----------|----------------------------|----------------|----------------|----------------|
| NadA | 1 Monat nach 2. Dosis | N = 639 | N = 320 | N = 86 |
| | % seropositiv (95 % KI) | 100 % (99–100) | 99 % (98–100) | 99 % (94–100) |
| | hSBA-GMT (95 % KI) | 490 (455–528) | 734 (653–825) | 880 (675–1147) |
| | 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 |
| | % seropositiv (95 % KI) | 100 % (99–100) | 100 % (99–100) | 100 % (96–100) |
| | hSBA-GMT (95 % KI) | 92 (84–102) | 123 (107–142) | 140 (101–195) |
| | 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) |
| 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 ≥ 1:4 erreichten.

** GMT = Geometrisches Mittel des Titers.

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-Brombutylgummi) und Verschlusskappe (Typ-I- oder Typ-II-Gummi) 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.

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

| Antigen | | | 0, 1 Monate | 0, 2 Monate | 0, 6 Monate |
|-----------|--|-------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
| fHbp | % seropositiv* nach 2. Dosis (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 ≥ 1:4 | N = 269 100 % (99–100) | N = 140 100 % (97–100) | N = 31 100 % (89–100) |
| | % Vervierfachung nach 2. Dosis (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 ≥ 1:4 | N = 268 90 % (86–93) | N = 140 86 % (80–92) | N = 31 90 % (74–98) |
| NadA | % seropositiv nach 2. Dosis (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 ≥ 1:4 | N = 212 100 % (98–100) | N = 109 100 % (97–100) | N = 22 100 % (85–100) |
| | % Vervierfachung nach 2. Dosis (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 ≥ 1:4 | N = 212 96 % (93–98) | N = 109 95 % (90–98) | N = 22 95 % (77–100) |
| PorA P1.4 | % seropositiv nach 2. Dosis (95 % KI) | Titer vor Impfung < 1:4 | N = 427 100 % (98–100) | N = 208 100 % (98–100) | N = 64 100 % (94–100) |
| | | Titer vor Impfung ≥ 1:4 | N = 212 100 % (98–100) | N = 111 100 % (97–100) | N = 22 100 % (85–100) |
| | % Vervierfachung nach 2. Dosis (95 % KI) | Titer vor Impfung < 1:4 | N = 426 99 % (98–100) | N = 208 100 % (98–100) | N = 64 100 % (94–100) |
| | | Titer vor Impfung ≥ 1:4 | N = 211 81 % (75–86) | N = 111 77 % (68–84) | N = 22 82 % (60–95) |

Fortsetzung auf Seite 7



Fortsetzung Tabelle 6

| Antigen | | | 0, 1 Monate | 0, 2 Monate | 0, 6 Monate |
|---------|--|-------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------|
| NHBA | % seropositiv nach 2. Dosis (95 % KI) | Titer vor Impfung < 1:4 | N = 2 100 % (16–100) | N = 9 100 % (66–100) | – |
| | | Titer vor Impfung ≥ 1:4 | N = 44 100 % (92–100) | N = 37 100 % (91–100) | – |
| | % Vervierfachung nach 2. Dosis (95 % KI) | Titer vor Impfung < 1:4 | N = 2 100 % (16–100) | N = 9 89 % (52–100) | – |
| | | Titer vor Impfung ≥ 1:4 | N = 44 30 % (17–45) | N = 37 19 % (8–35) | – |

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

Den Impfstoff vor der Verabreichung auf sichtbare Schwebstoffe und Verfärbungen überprüfen. Werden Schwebstoffe und/oder Verfärbungen festgestellt, den Impfstoff nicht verabreichen. Falls zwei unterschiedlich lange Kanülen in der Packung enthalten sind, ist die für eine intramuskuläre Verabreichung geeignete Kanüle auszuwählen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

GSK Vaccines 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

September 2016

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG
80700 München
Service Tel.: 0800 1223385
Service Fax: 0800 5555545
E-Mail: de.impfservice@gsk.com
<http://www.glaxosmithkline.de>

13. IN DEUTSCHLAND VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSEN

EU/1/12/812/001
1 Fertigspritze (mit Kanüle)

Tabelle 7. Bakterizide Serum-Antikörperantwort bei Erwachsenen nach zwei Dosen Bexsero, verabreicht in verschiedenen zwei Dosen-Impfschemata

| Antigen | | 0, 1 Monate | 0, 2 Monate |
|-----------|--------------------------|----------------|----------------|
| fHbp | 1 Monat nach 2. Dosis | N = 28 | N = 46 |
| | % seropositiv* (95 % KI) | 100 % (88–100) | 100 % (92–100) |
| | hSBA GMT** (95 % KI) | 100 (75–133) | 93 (71–121) |
| NadA | 1 Monat nach 2. Dosis | N = 28 | N = 46 |
| | % seropositiv (95 % KI) | 100 % (88–100) | 100 % (92–100) |
| | hSBA GMT (95 % KI) | 566 (338–948) | 144 (108–193) |
| PorA P1.4 | 1 Monat nach 2. Dosis | N = 28 | N = 46 |
| | % seropositiv (95 % KI) | 96 % (82–100) | 91 % (79–98) |
| | hSBA GMT (95 % KI) | 47 (30–75) | 32 (21–48) |

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

** GMT = Geometrisches Mittel des Titers.

Die bakterizide Serum-Antikörperantwort auf das NHBA-Antigen wurde nicht ausgewertet.

PAE 20541-2

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt