

Produktresumé (SPC): Denna text är avsedd för vårdpersonal.

## 1 LÄKEMEDLETS NAMN

Bexsero injektionsvätska, suspension i förfylld spruta  
Meningokock grupp B-vaccin (rDNA, komponent, adsorberat)

## 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dos (0,5 ml) innehåller:

Rekombinant <i>Neisseria meningitidis</i> grupp B NHBA-fusionsprotein <sup>1, 2, 3</sup>	50 mikrogram
Rekombinant <i>Neisseria meningitidis</i> grupp B NadA-protein <sup>1, 2, 3</sup>	50 mikrogram
Rekombinant <i>Neisseria meningitidis</i> grupp B fHbp-fusionsprotein <sup>1, 2, 3</sup>	50 mikrogram
Yttre membranblåsor (outer membrane vesicles, OMV) från <i>Neisseria meningitidis</i> grupp B stam NZ98/254 uppmätt som mängden totalt protein innehållande PorA P1.4 <sup>2</sup>	25 mikrogram

<sup>1</sup> producerat i *E. coli*-celler genom rekombinant DNA-teknik

<sup>2</sup> adsorberat på aluminiumhydroxid (0,5 mg Al<sup>3+</sup>)

<sup>3</sup> NHBA (heparinbindande *Neisseria*antigen), NadA (*Neisseria* adhesin A), fHbp (faktor H-bindande protein)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3 LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, suspension.  
Vit opalskimrande suspensionsvätska.

## 4 KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Bexsero är avsett för aktiv immunisering av personer från 2 månaders ålder mot invasiv meningokocksjukdom orsakad av *Neisseria* grupp B.  
Påverkan på invasiv sjukdom i olika åldersgrupper såväl som variabiliteten på antigenepidemiologi för grupp B-stammar i olika geografiska områden bör övervägas vid vaccinationen. Se avsnitt 5.1 för information om skydd mot specifika grupp B-stammar.

Användning av detta vaccin skall ske i enlighet med officiella rekommendationer.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering

Tabell 1. Doseringssammanfattning

Ålder vid första dosen	Primär immunisering	Intervall mellan primära doser	Booster
Spädbarn, 2 till 5 månader <sup>a</sup>	Tre doser om vardera 0,5 ml	Minst 1 månad	Ja, en dos mellan 12 och 15 månaders ålder med ett intervall på minst 6 månader mellan den primära serien och boosterdos <sup>b, c</sup>
Spädbarn, 3 till 5 månader	Två doser om vardera 0,5 ml	Minst 2 månader	
Spädbarn, 6 till 11 månader	Två doser om vardera 0,5 ml	Minst 2 månader	Ja, en dos under det andra levnadsåret med ett intervall på minst 2 månader mellan den primära serien och boosterdos <sup>c</sup>
Barn, 12 till 23 månader	Två doser om vardera 0,5 ml	Minst 2 månader	Ja, en dos med ett intervall på 12 till 23 månader mellan den primära serien och boosterdos <sup>c</sup>
Barn, 2 till 10 år	Två doser om vardera 0,5 ml	Minst 1 månad	En boosterdos bör övervägas för individer med fortsatt risk för exponering av meningokocksjukdom, baserat på officiella rekommendationer <sup>d</sup>
Ungdomar (från 11 år) och vuxna*			

<sup>a</sup> Första dosen bör inte ges tidigare än vid 2 månaders ålder. Säkerhet och effekt av Bexsero hos spädbarn yngre än 8 veckor har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

<sup>b</sup> Vid försening bör boosterdos inte ges senare än vid 24 månaders ålder.

<sup>c</sup> Se avsnitt 5.1. Behovet av, och tidpunkten för, ytterligare boosterdos har ännu inte fastställts.

<sup>d</sup> Se avsnitt 5.1.

\* Det finns inga data för vuxna över 50 år.

### Administreringsätt

Vaccinet ges genom en djup intramuskulär injektion, helst i anterolaterala delen av låret på spädbarn eller i deltoïdmuskelområdet på överarmen hos äldre patienter.

Separata injektionsställen måste användas om mer än ett vaccin administreras samtidigt.

Vaccinet får inte injiceras intravenöst, subkutant eller intradermalt, och får inte blandas med andra vacciner i samma spruta.

Anvisningar om hantering av vaccinet före administrering finns i avsnitt 6.6.

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### 4.4 Varningar och försiktighet

Som med andra vacciner ska administrering av Bexsero skjutas upp för patienter som lider av akut svår sjukdom med feber. Förekomsten av en mindre infektion, t.ex. förkylning, bör emellertid inte föranleda att vaccinationen skjuts upp.

Får ej injiceras intravaskulärt.

Som för alla injicerbara vacciner ska lämplig medicinsk behandling och övervakning alltid finnas snabbt tillgänglig i händelse av en anafylaktisk reaktion efter administreringen av vaccinet.

Ångestrelaterade reaktioner, inklusive vasovagala reaktioner (synkope), hyperventilering eller stressrelaterade reaktioner kan förekomma i samband med vaccination som en psykogen reaktion på nålsticket (se avsnitt 4.8). Det är viktigt att rutiner finns för att undvika skador på grund av svimning.

Vaccinet bör inte ges till personer med trombocytopeni eller någon koagulationsrubbnings som kan utgöra kontraindikation för intramuskulär injektion, såvida inte den potentiella nyttan klart överväger risken vid administreringen.

Som med andra vacciner skyddar vaccineringen med Bexsero eventuellt inte alla som får vaccinet. Bexsero förväntas inte skydda mot alla meningokock grupp B-stammar som kan förekomma (se avsnitt 5.1).

I likhet med många vacciner bör hälsovårdspersonalen vara medveten om att temperaturstegring kan förekomma efter vaccination av spädbarn och barn (i åldrarna under 2 år). Profylaktisk administrering av antipyretika i samband med och strax efter vaccinationen kan minska incidensen av och intensiteten på feberreaktioner efter vaccinationen. Antipyretisk medicinering bör sättas in enligt lokala riktlinjer för spädbarn och barn (i åldrarna under 2 år).

Individer med nedsatt immunförsvar, oavsett om det beror på användning av immunhämmande läkemedel, en genetisk sjukdom eller andra faktorer, kan ha nedsatt antikroppssvar på aktiv immunisering.

Data om immunogenicitet finns för personer med komplementbrister, aspleni eller dysfunktion av mjälten (se avsnitt 5.1).

Personer med familjär komplementbrist (t.ex. C3- eller C5-brist) och personer som får behandling som hämmar aktivering av terminalt komplement (t.ex. ekulizumab) har en kvarstående ökad risk för invasiv sjukdom orsakad av *Neisseria meningitidis* grupp B, även om de utvecklar antikroppar efter vaccination med Bexsero.

Det finns inga data på användningen av Bexsero hos patienter över 50 års ålder och begränsade data för patienter med kroniska medicinska tillstånd.

Den potentiella risken för apné och behovet av andningsövervakning i 48-72 timmar bör tas i beaktande vid administrering av den primära immuniseringsserien till mycket prematura spädbarn (födda  $\leq$  28:e graviditetsveckan), och särskilt hos sådana med en tidigare anamnes av respiratorisk omognad. Då fördelen med vaccinering är stor i denna grupp av spädbarn bör vaccinationen inte undanhållas eller fördröjas.

Spetskyddet på sprutan kan innehålla naturligt gummilatex. Även om risken för att utveckla allergiska reaktioner är mycket liten bör hälsovårdspersonal väga fördelarna mot riskerna före administrering av detta vaccin till patienter med känd överkänslighet för latex.

Kanamycin används tidigt i tillverkningsprocessen och avlägsnas under de senare skedena av tillverkningen. Om det finns kanamycinrester kvar, är nivåerna i det slutliga vaccinet mindre än 0,01 mikrogram per dos.

Säker användning av Bexsero hos kanamycinkänsliga personer har inte fastställts.

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

### *Användning tillsammans med andra vacciner*

Bexsero kan ges samtidigt med vilka som helst av följande vaccinantigener, antingen i form av monovalenta eller i form av kombinationsvacciner: difteri, stelkramp, acellulär kikhosta, *Haemophilus influenzae* typ b, inaktiverad poliomyelit, hepatit B, heptavalent pneumokockkonjugat, mässling, påssjuka, röda hund, vattkoppor och meningokock grupper A, C, W, Y konjugat.

Kliniska studier har visat att immunsvaret på de samadministrerade rutinvaccinerna inte påverkades av samtidig administrering av Bexsero, baserat på att antikroppssvarsfrekvenserna för rutinvaccinerna inte var lägre än när dessa administrerades ensamma. Inkonsekventa resultat har setts i studier av svaret på inaktiverat poliovirus typ 2 och pneumokockkonjugat serotyp 6B, dessutom noterades lägre antikropstitrar som svar på pertussis pertaktin-antigen, men dessa data tyder inte på att påverkan är kliniskt signifikant.

Som följd av en ökad risk för feber, ömhet på injektionsstället, förändrade matvanor och irritabilitet när Bexsero samadministrerades med ovan nämnda vacciner, kan vaccination vid separata tillfällen övervägas när så medges. Profylaktisk användning av paracetamol minskar incidensen och svårighetsgraden på feber utan att påverka immunogeniciteten för vare sig Bexsero eller rutinvaccinerna. Effekten av annan antipyretika än paracetamol på immunsvaret har inte studerats.

Samtidig administrering av Bexsero och andra vacciner än de som omnämns ovan har inte studerats.

När det ges samtidigt med andra vacciner måste Bexsero administreras på ett separat injektionsställe (se avsnitt 4.2).

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### *Graviditet*

Det finns inte tillräckligt med kliniska data från exponering under graviditet.

Den potentiella risken för gravida kvinnor är okänd. Trots detta bör vaccinationen inte skjutas upp om det föreligger en påtaglig risk för exponering för meningokockinfektion.

Inga tecken på toxicitet för moder eller foster, och inga effekter på graviditet, moderns beteende, kvinnlig fertilitet eller postnatal utveckling observerades i en studie under vilken kaninhonor fick Bexsero med motsvarande cirka 10 gånger den mänskliga dosen baserat på kroppsvikt.

#### *Amning*

Det finns ingen information om vaccinets säkerhet för kvinnor och deras barn under amning. Nyttariskförhållandet måste undersökas innan man fattar beslut om immunisering under amning.

Inga biverkningar har observerats hos vaccinerade kaninhonor eller deras avkomma under 29 dagars digivning. Bexsero var immunogent för moderdjur som vaccinerades före digivning, och antikroppar kunde detekteras i avkomman, men antikropps nivåerna i mjölken fastställdes ej.

#### *Fertilitet*

Det finns inga data om fertilitet hos människor.

Inga effekter på hondjurens fertilitet har observerats vid djurstudier.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Bexsero har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vissa av de effekter som nämns i avsnitt 4.8 "Biverkningar" kan emellertid tillfälligt påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

#### *Sammanfattning av säkerhetsprofilen*

Säkerheten för Bexsero utvärderades i 17 studier inklusive 10 randomiserade kontrollerade kliniska prövningar på 10 565 försökspersoner (från 2 månaders ålder) som fick minst en dos av Bexsero. Av de som fick Bexsero var 6 837 spädbarn och barn (yngre än 2 år), 1 051 var barn (2 till 10 år) och 2 677 var ungdomar och vuxna. Av de försökspersoner som fick den primära serien med Bexsero för spädbarn fick 3 285 en boosterdos under det andra levnadsåret.

Hos spädbarn och barn (under 2 år) var de vanligaste lokala och systemiska biverkningarna som observerades under de kliniska prövningarna ömhet och erytem på injektionsstället, feber och irritabilitet.

I kliniska studier på spädbarn som vaccinerades vid 2, 4 och 6 månaders ålder rapporterades feber ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) av 69 % till 79 % av försökspersonerna när Bexsero samadministrerades med rutinvacciner (innehållande följande antigener: heptavalent pneumokockkonjugat, difteritoxid, tetanustoxid, acellulära kikhosstekomponenter, rekombinant hepatit B, inaktiverat poliovirus och *Haemophilus influenzae* typ b) jämfört med 44 % till 59 % av de försökspersoner som bara fick rutinvaccinerna. Högre frekvenser av användning av antiipyretika rapporterades också för spädbarn som vaccinerats med Bexsero och rutinvacciner. När Bexsero gavs ensamt var feberfrekvensen liknande den som rapporterats för rutinvacciner för spädbarn som administrerats under kliniska prövningar. När feber förekom följde den i allmänhet ett förutsägbart mönster och försvann i de flesta fall dagen efter vaccinationen.

Hos ungdomar och vuxna var de vanligaste lokala och systemiska biverkningarna som observerades under de kliniska prövningarna smärta på injektionsstället, sjukdomskänsla och huvudvärk.

Ingen ökning av incidensen eller svårighetsgraden på biverkningarna observerades vid efterföljande doser i vaccinationsserien.

#### *Lista över biverkningar i tabellform*

Biverkningar (efter primär immunisering eller boosterdos) som ansågs kunna vara åtminstone möjligen relaterade till vaccinationen har kategoriserats utifrån frekvens.

Frekvenserna definieras enligt följande:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

För varje frekvensgruppering presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Utöver rapporter från kliniska prövningar finns världsomspännande spontanrapporter mottagna efter marknadsintroduktion av Bexsero inkluderade i listan. Eftersom dessa biverkningar har rapporterats spontant av en population av okänd storlek är det inte alltid möjligt att uppskatta deras frekvens på ett tillförlitligt sätt, och de är därför listade som ingen känd frekvens.

### **Spädbarn och barn (upp till 10 år)**

#### *Immunsystemet*

Ingen känd frekvens: allergiska reaktioner (inklusive anafylaktiska reaktioner)

#### *Metabolism och nutrition*

Mycket vanliga: ätstörningar

#### *Centrala och perifera nervsystemet*

Mycket vanliga: sömnhet, ovanligt skrikande, huvudvärk

Mindre vanliga: krampanfall (inklusive feberkramper)

Ingen känd frekvens: hypoton-hyporesponsiv episod, meningeal irritation (tecken på meningeal irritation såsom nackstelhet eller fotofobi har rapporterats sporadiskt kort efter vaccination. Symtomen har varit av mild och övergående karaktär).

#### *Blodkärl*

Mindre vanliga: blekhet (sällsynt efter boosterdos)

Sällsynta: Kawasakis syndrom

#### *Magtarmkanalen*

Mycket vanliga: diarré, kräkningar (sällsynt efter boosterdosen)

#### *Hud och subkutan vävnad*

Mycket vanliga: utslag (barn, 12 till 23 månaders ålder) (sällsynt efter boosterdosen)

Vanliga: utslag (spädbarn och barn, 2 till 10 års ålder)

Mindre vanliga: eksem

Sällsynta: nässelutslag

#### *Muskuloskeletal systemet och bindväv*

Mycket vanliga: artralgi

#### *Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*

Mycket vanliga: feber ( $\geq 38$  °C), ömhet på injektionsstället (inklusive allvarlig ömhet på injektionsstället definierat som att barnet skriker när man rör på den injicerade extremiteten), erytem på injektionsstället, svullnad på injektionsstället, induration på injektionsstället, irritabilitet

Mindre vanliga: feber ( $\geq 40$  °C)

Ingen känd frekvens: reaktioner vid injektionsstället (inklusive omfattande svullnad av den vaccinerade kroppsdel, blåsor på eller runt injektionsstället och knöl vid injektionsstället som kan bestå i mer än en månad).

### **Ungdomar (från 11 år) och vuxna**

#### *Immunsystemet*

Ingen känd frekvens: allergiska reaktioner (inklusive anafylaktiska reaktioner)

#### *Centrala och perifera nervsystemet*

Mycket vanliga: huvudvärk

Ingen känd frekvens: synkope eller vasovagala reaktioner på injektionen, meningeal irritation (tecken på meningeal irritation såsom nackstelhet eller fotofobi har rapporterats sporadiskt kort efter vaccination. Symtomen har varit av mild och övergående karaktär).

#### *Magtarmkanalen*

Mycket vanliga: illamående

#### *Muskuloskeletal systemet och bindväv*

Mycket vanliga: myalgi, artralgi

#### *Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*

Mycket vanliga: smärta på injektionsstället (inklusive svår smärta på injektionsstället definierat som oförmåga att utföra normal daglig aktivitet), svullnad på injektionsstället, induration på injektionsstället, erytem på injektionsstället, sjukdomskänsla

Ingen känd frekvens: feber, reaktioner vid injektionsstället (inklusive omfattande svullnad av den vaccinerade kroppsdel), blåsor på eller runt injektionsstället och knöl vid injektionsstället som kan bestå i mer än en månad)

#### *Rapportering av misstänkta biverkningar*

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

## **4.9 Överdoser**

Erfarenheten av överdosering är begränsad. I händelse av överdosering rekommenderas övervakning av vitala funktioner samt eventuell symtomatisk behandling.

## 5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Vaccin mot meningokockinfektioner, ATC-kod: J07AH09

#### Verkningsmekanism

Immunisering med Bexsero är avsett att stimulera produktionen av bakteriedödande antikroppar som känner igen vaccinantigenerna NHBA, NadA, fHbp och PorA P1.4 (det immundominerande antigen som förekommer i OMV-komponenten) och förväntas skydda mot invasiv meningokocksjukdom (Invasive Meningococcal Disease, IMD). Då dessa antigener uttrycks i varierande grad av olika stammar är meningokocker som uttrycker sådana i tillräckliga nivåer känsliga för att avdödas av vaccinflamkallade antikroppar. Meningokockantigentypningssystemet (MATS) har utvecklats för att relatera antigenprofilerna för olika stammar av meningokock grupp B-bakterier till stammarnas känslighet i en serumbaserad bakteriedödande analys med humankomplement (hSBA). En undersökning av cirka 1 000 olika invasiva meningokock grupp B-isolat som samlats in under 2007-2008 i 5 europeiska länder visade att, beroende på ursprungsland, mellan 73 % och 87 % av meningokock grupp B-isolaten hade en lämplig MATS-antigenprofil som kunde täckas in av vaccinet. Sammantaget visade sig 78 % (95 % konfidensgräns från 63-90 %) av de cirka 1 000 stammar som undersöktes vara potentiellt känsliga för vaccin-inducerade antikroppar.

#### Klinisk effekt

Effekten av Bexsero har inte utvärderats genom kliniska prövningar. Vaccinets effekt har uppskattats genom att påvisa induktion av bakteriedödande antikroppssvar i serum för vart och ett av antigenerna i vaccinet (se avsnittet Immunogenicitet).

#### Immunogenicitet

Det bakteriedödande antikroppssvaret i serum på vart och ett av vaccinantigenerna NadA, fHbp, NHBA och PorA P1.4 har utvärderats med en uppsättning bestående av fyra meningokock grupp B-referensstammar. Bakteriedödande antikroppar mot dessa stammar mättes med hjälp av en bakteriedödande analysmetod i serum där humant serum användes som komplementkälla (hSBA). Det finns inte data från alla vaccinationsscheman med användning av referensstammen för NHBA.

De flesta av de primära immunogenicitetsstudierna genomfördes i form av randomiserade, kontrollerade kliniska multicenterförsök. Immunogeniciteten utvärderades hos spädbarn, barn, ungdomar och vuxna.

#### Immunogenicitet hos spädbarn och barn

I studier på spädbarn, fick deltagarna tre doser av Bexsero antingen vid 2, 4 och 6 eller 2, 3 och 4 månaders ålder samt en boosterdos under sitt andra levnadsår, så tidigt som vid 12 månaders ålder. Sera samlades in både före vaccinationen, en månad efter den tredje vaccinationen (se Tabell 2) samt en månad efter boostervaccinationen (se Tabell 3). I en förlängningsstudie utvärderades immunsvarets beständighet ett år efter booster dosen (se Tabell 3). Tidigare ovaccinerade barn fick också två doser under sitt andra levnadsår, och antikroppsbeständigheten mättes ett år efter den andra dosen (se Tabell 4).

Immunogeniciteten efter två doser har också dokumenterats i en annan studie på spädbarn vid 6 till 8 månaders ålder vid rekryteringen (se Tabell 4).

Ett tvådossschema följt av en boosterdos har i en klinisk studie utvärderats hos spädbarn i åldrarna 3 till 5 månader.



## Immunogenicitet hos spädbarn i åldrarna 2 till 5 månader

### Primär serie med tre doser följt av en boosterdos

Immunogenicitetsresultaten en månad efter tre doser av Bexsero administrerat vid 2, 3, 4 och 2, 4, 6 månaders ålder sammanfattas i Tabell 2. Bakteriedödande antikroppssvar en månad efter den tredje vaccinationen mot referensstammar av meningokocker var hög mot antigenerna fHbp, NadA och PorA P1.4 vid båda Bexsero-vaccinationsscheman. Det bakteriedödande svaret mot NHBA-antigenen var också hög hos spädbarn som vaccinerats med 2, 4, 6 månadersschemat, men detta antigen föreföll mindre immunogent vid 2, 3, 4 månadersschemat. De kliniska konsekvenserna av minskad immunogenicitet för NHBA-antigenet med detta schema är inte kända.

**Tabell 2. Bakteriedödande antikroppssvar i serum vid 1 månad efter den tredje dosen av Bexsero som getts vid 2, 3, 4 eller 2, 4, 6 månaders ålder**

Antigen		Studie V72P13 2, 4, 6 månader	Studie V72P12 2, 3, 4 månader	Studie V72P16 2, 3, 4 månader
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 = den procentandel patienter som uppnådde en hSBA  $\geq$  1:5.

\*\* GMT = geometriskt genomsnittlig titer.

Data på beständighet av bakteriedödande antikroppar 8 månader efter Bexsero-vaccination vid 2, 3 och 4 månaders ålder samt 6 månader efter Bexsero-vaccination vid 2, 4 och 6 månaders ålder (före boosterstillfället) samt boosterdata efter en fjärde dos av Bexsero administrerad vid 12 månaders ålder sammanfattas i Tabell 3. Beständigheten på immunsvaret ett år efter booster dosen presenteras också i Tabell 3.

**Tabell 3. Bakteriedödande antikroppssvar i serum efter en boosterdos vid 12 månader efter en primär serie administrerad vid 2, 3 och 4 eller 2, 4 och 6 månaders ålder samt beständigheten på bakteriedödande antikroppar ett år efter booster dosen**

Antigen		2, 3, 4, 12 månader	2, 4, 6, 12 månader
fHbp	före boosterdos*	N=81	N=426
	% seropositiva** (95 % KI)	58 % (47-69)	82 % (78-85)

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

\* Tidpunkt före boosterdos representerar beständigheten av bakteriedödande antikroppar 8 månader efter Bexsero-vaccination vid 2, 3 och 4 månaders ålder samt 6 månader efter Bexsero-vaccination vid 2, 4 och 6 månaders ålder.

\*\* % seropositiva = den procentandel patienter som uppnådde en hSBA  $\geq$  1:5.

\*\*\* GMT = geometriskt genomsnittlig titer.

En minskning av antikroppstitrar mot antigenerna PorA P1.4 och fHbp (som nådde 9 % till 10 % respektive 12 % till 20 % hos försökspersonerna med en hSBA  $\geq$  1:5) har observerats i en ytterligare studie på 4-åriga

barn som fick ett fullständigt schema med grunddos och boosterdos som spädbarn. I samma studie tydde svaret på en extrados på immunologiskt minne, då 81 % till 95 % av patienterna nådde en hSBA  $\geq$  1:5 mot antigenerna PorA P1.4 och 97 % till 100 % mot fHbp efter ytterligare vaccination. Den kliniska signifikansen av denna observation och behovet av ytterligare boosterdos för att upprätthålla den skyddande immuniteten på längre sikt har inte fastställts.

#### *Primär serie med två doser följt av en boosterdos*

Immunogeniciteten efter två primära doser (vid 3,5 och 5 månaders ålder) eller tre primära doser (vid 2,5, 3,5 och 5 månaders ålder) av Bexsero följda av en boosterdos hos spädbarn som påbörjade vaccinationen mellan 2 och 5 månaders ålder har utvärderats i en ytterligare klinisk studie i fas 3. Andelen seropositiva försökspersoner (som uppnådde en hSBA på minst 1:4) låg mellan 44 % och 100 % en månad efter den andra dosen och mellan 55 % och 100 % en månad efter den tredje dosen. En månad efter en boosterdos administrerad 6 månader efter den sista dosen, låg andelen seropositiva försökspersoner mellan 87 % och 100 % för tvådossschemat medan den för tremånadersschemat låg mellan 83 % och 100 %.

Antikroppsbeständigheten utvärderades i en förlängningsstudie på barn i åldrarna 3 till 4 år. Jämförbara andelar av försökspersonerna var seropositiva 2 till 3 år efter att tidigare ha vaccinerats med antingen två doser följda av en boosterdos av Bexsero (mellan 35 % och 91 %) eller tre doser följda av en boosterdos (mellan 36 % och 84 %). I samma studie tydde svaret på en ytterligare dos administrerad 2 till 3 år efter boosterdoserna på immunologiskt minne, vilket visas av ett robust antikroppssvar mot alla Bexsero-antigener på 81-100 % respektive 70-99 %. Dessa observationer visar att adekvat grundimmunisering av spädbarn uppnås med såväl en tvådos som en tredos primär serie följt av en boosterdos av Bexsero.

#### **Immunogenicitet hos spädbarn i åldrarna 6 till 11 månader och barn i åldrarna 12 till 23 månader.**

Immunogeniciteten efter två doser som administrerats med två månaders mellanrum till barn i åldrarna 6 till 23 månader har dokumenterats i två studier vars resultat sammanfattas i Tabell 4. Mot vart och ett av antigenerna i vaccinet var seroresponsfrekvenserna och hSBA GMT höga och likvärdiga efter tvådosserien till spädbarn i åldrarna 6-8 månader samt barn i åldrarna 13-15 månader. Data på antikroppsbeständighet ett år efter de båda doserna vid 13 och 15 månaders ålder sammanfattas också i Tabell 4.

**Tabell 4. Bakteriedödande antikroppssvar i serum efter vaccination med Bexsero vid 6 och 8 månaders ålder, 13 och 15 månaders ålder samt beständigheten på bakteriedödande antikroppar ett år efter de båda doserna vid 13 och 15 månaders ålder**

Antigen		Åldersintervall	
		6 till 11 månader	12 till 23 månader
		Vaccinationsålder	
		6, 8 månader	13, 15 månader
fHbp	<i>1 månad efter 2:a dosen</i>	N=23	N=163
	% seropositiva* (95 % KI)	100 % (85-100)	100 % (98-100)
	hSBA GMT** (95 % KI)	250 (173-361)	271 (237-310)
	<i>12 månader efter 2:a dosen</i>	--	N=68
	% seropositiva (95 % KI)	-	74 % (61-83)
	hSBA GMT (95 % KI)	-	14 (9,4-20)

Antigen		Åldersintervall	
		6 till 11 månader	12 till 23 månader
		Vaccinationsålder	
		6, 8 månader	13, 15 månader
<b>NadA</b>	<i>1 månad efter 2:a dosen</i>	N=23	N=164
	% seropositiva (95 % KI)	100 % (85-100)	100 % (98-100)
	hSBA GMT (95 % KI)	534 (395-721)	599 (520-690)
	<i>12 månader efter 2:a dosen</i>	-	N=68
	% seropositiva (95 % KI)	-	97 % (90-100)
	hSBA GMT (95 % KI)	-	70 (47-104)
<b>PorA P1.4</b>	<i>1 månad efter 2:a dosen</i>	N=22	N=164
	% seropositiva (95 % KI)	95 % (77-100)	100 % (98-100)
	hSBA GMT (95 % KI)	27 (21-36)	43 (38-49)
	<i>12 månader efter 2:a dosen</i>	-	N=68
	% seropositiva (95 % KI)	-	18 % (9-29)
	hSBA GMT (95 % KI)	-	1,65 (1,2-2,28)
<b>NHBA</b>	<i>1 månad efter 2:a dosen</i>	-	N=46
	% seropositiva (95 % KI)	-	63 % (48-77)
	hSBA GMT (95 % KI)	-	11 (7,07-16)
	<i>12 månader efter 2:a dosen</i>	-	N=65
	% seropositiva (95 % KI)	-	38 % (27-51)
	hSBA GMT (95 % KI)	-	3,7 (2,15-6,35)

\* % seropositiva = den procentandel patienter som uppnådde en hSBA

≥ 1:4 (i åldersintervallet 6 till 11 månader) och en hSBA

≥ 1:5 (i åldersintervallet 12 till 23 månader).

\*\* GMT = geometriskt genomsnittlig titer.

### Immunogenicitet hos barn i åldrarna 2 till 10 år

Immunogeniciteten efter två doser av Bexsero administrerade med en eller två månaders mellanrum till barn i åldrarna 2 till 10 år har utvärderats i en inledande klinisk studie i fas 3, samt i dess förlängningsstudie. I den inledande studien, vars resultat sammanfattas i Tabell 5, fick deltagarna två doser av Bexsero med två månaders mellanrum. Seroresponnsfrekvenserna och hSBA GMT mot var och en av vaccinantigenerna var höga efter tvådossschemat administrerat till barn (Tabell 5).

**Tabell 5. Bakteriedödande antikroppssvar i serum 1 månad efter den andra dosen av Bexsero administrerad till barn i åldrarna 2-10 år enligt ett 0, 2-månadersschema**

Antigen		2 till 5 års ålder	6 till 10 års ålder
fHbp	% seropositiva* (95 % CI)	N=99 100 % (96-100)	N=287 99 % (96-100)
	hSBA GMT** (95 % CI)	140 (112-175)	112 (96-130)
NadA	% seropositiva (95 % CI)	N=99 99 % (95-100)	N=291 100 % (98-100)
	hSBA GMT (95 % CI)	584 (466-733)	457 (392-531)
PorA P1.4	% seropositiva (95 % CI)	N=100 98 % (93-100)	N=289 99 % (98-100)
	hSBA GMT (95 % CI)	42 (33-55)	40 (34-48)
NHBA	% seropositiva (95 % CI)	N=95 91 % (83-96)	N=275 95 % (92-97)
	hSBA GMT (95 % CI)	23 (18-30)	35 (29-41)

\* % seropositiva = den procentandel patienter som uppnådde en hSBA  $\geq$  1:4 (mot referensstammarna för fHbp-, NadA-, PorA P1.4-antigen) och en hSBA  $\geq$  1:5 (mot referensstammen för NHBA-antigen).

\*\* GMT = geometriskt genomsnittlig titer.

I förlängningsstudien, i vilken två doser av Bexsero gavs med en månads mellanrum till ovaccinerade barn, var höga procentandelar av försökspersonerna seropositiva en månad efter den andra dosen. Ett tidigt immunsvaret efter den första dosen utvärderades också. Procentandelarna seropositiva försökspersoner (som uppnådde en hSBA på minst 1:4) för alla stammar låg mellan 46 % och 95 % en månad efter den första dosen och mellan 69 % och 100 % en månad efter den andra dosen (Tabell 6).

**Tabell 6. Bakteriedödande antikroppssvar i serum 1 månad efter den andra dosen av Bexsero administrerad till barn i åldern 2-10 år enligt ett 0, 1-månadersschema**

Antigen		35 till 47 månaders ålder	4 till 7 års ålder	8 till 10 års ålder
fHbp	% seropositiva* (95 % CI)	N=98 100 % (96,3-100)	N=54 98 % (90,1-99,95)	N=34 100 % (89,7-100)
	hSBA GMT** (95 % CI)	107 (84-135)	76,62 (54-108)	52,32 (34-81)
NadA	% seropositiva (95 % CI)	N=98 100 % (96,3-100)	N=54 100 % (93,4-100)	N=34 100 % (89,7-100)
	hSBA GMT (95 % CI)	631 (503-792)	370,41 (264-519)	350,49 (228-540)
PorA P1.4	% seropositiva (95 % CI)	N=98 100 % (96,3-100)	N=54 100 % (93,4-100)	N=33 100 % (89,4-100)
	hSBA GMT (95 % CI)	34 (27-42)	30,99 (28-49)	30,75 (20-47)
NHBA	% seropositiva (95 % CI)	N=91 75 % (64,5-83,3)	N=52 69 % (54,9-81,3)	N=34 76 % (58,8-89,3)

	hSBA GMT (95 % CI)	12 (7,57-18)	9,33 (5,71-15)	12,35 (6,61-23)
--	-----------------------	-----------------	-------------------	--------------------

\* % seropositiva = den procentandel patienter som uppnådde en hSBA  $\geq$  1:4 (mot referensstammarna för fHbp-, NadA-, PorA P1.4-antigener) och en hSBA  $\geq$  1:5 (mot referensstammen för NHBA-antigen).

\*\* GMT = geometriskt genomsnittlig titer.

Samma förlängningsstudie utvärderade också antikroppsbeständighet samt svaret på en boosterdos hos barn som fick primär serie med två doser vid 2-5 eller 6-10 års ålder. Efter 24-36 månader minskade andelen seropositiva försökspersoner (dvs. de som uppnådde en hSBA på minst 1:4) över alla stammar med en variation på mellan 21 % till 74 % hos barn i åldrarna 4-7 år och mellan 47 % till 86 % hos barn i åldrarna 8-12 år. Svaret på en boosterdos administrerad 24-36 månader efter primära serien tydde på immunologiskt minne eftersom andelen seropositiva försökspersoner visade på en variation över alla stammar på mellan 93 % till 100 % hos barn i åldrarna 4-7 år och mellan 96 % till 100 % hos barn i åldrarna 8-12 år.

### Immunogenicitet hos ungdomar (från 11 års ålder) och vuxna

Ungdomar fick två doser av Bexsero med ett, två eller sex månaders mellanrum mellan doserna. Dessa data sammanfattas i Tabell 7 och 8.

I studier på vuxna erhöles data efter två doser av Bexsero med en eller två månaders mellanrum mellan doserna (se Tabell 9).

Vaccinationsscheman med två doser som administrerades med ett mellanrum på en eller två månader visade liknande immunsvår hos både vuxna och ungdomar. Liknande svar observerades också för ungdomar som administrerades två doser av Bexsero med ett mellanrum på sex månader.

**Tabell 7. Bakteriedödande antikroppssvar i serum hos ungdomar en månad efter två doser av Bexsero som administrerats enligt två olika doseringsscheman och beständighet av bakteriedödande antikroppar 18 till 23 månader efter den andra dosen**

Antigen		0, 1 månader	0, 2 månader	0, 6 månader
<b>fHbp</b>	1 månad efter 2:a dosen	N=638	N=319	N=86
	% seropositiva* (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 månader efter 2:a dosen	N=102	N=106	N=49
	% seropositiva (95 % KI)	82 % (74-89)	81 % (72-88)	84 % (70-93)
	hSBA GMT (95 % KI)	29 (20-42)	34 (24-49)	27 (16-45)
<b>NadA</b>	1 månad efter 2:a dosen	N=639	N=320	N=86
	% seropositiva (95 % KI)	100 % (99-100)	99 % (98-100)	99 % (94-100)
	hSBA GMT	490	734	880

Antigen		0, 1 månader	0, 2 månader	0, 6 månader
	(95 % KI)	(455-528)	(653-825)	(675-1147)
	18-23 månader efter 2:a dosen	N=102	N=106	N=49
	% seropositiva (95 % KI)	93 % (86-97)	95 % (89-98)	94 % (83-99)
	hSBA GMT (95 % KI)	40 (30-54)	43 (33-58)	65 (43-98)
<b>PorA P1.4</b>	1 månad efter 2:a dosen	N=639	N=319	N=86
	% seropositiva (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 månader efter 2:a dosen	N=102	N=106	N=49
	% seropositiva (95 % KI)	75 % (65-83)	75 % (66-83)	86 % (73-94)
	hSBA GMT (95 % KI)	17 (12-24)	19 (14-27)	27 (17-43)
<b>NHBA</b>	1 månad efter 2:a dosen	N=46	N=46	-
	% seropositiva (95 % KI)	100 % (92-100)	100 % (92-100)	-
	hSBA GMT (95 % KI)	99 (76-129)	107 (82-140)	-

\* % seropositiva = den procentandel patienter som uppnådde en hSBA  $\geq$  1:4.

\*\* GMT = geometriskt genomsnittlig titer.

I studien på ungdomar stratifierades bakteriedödande svar efter två doser av Bexsero utifrån baseline-hSBA under 1:4 eller lika med eller större än 1:4. Seroresponsfrekvensen och procentandelen försökspersoner med en minst 4-faldig ökning av hSBA-titer från baseline till en månad efter den andra dosen av Bexsero sammanfattas i Tabell 8. Efter Bexsero-vaccinationen var en hög procentandel av patienterna seropositiva och uppnådde 4-faldiga ökningar av sina hSBA-titrar oberoende av status före vaccinationen.

**Tabell 8. Procentandel ungdomar med serorespons och minst en 4-faldig ökning av bakteriedödande titrar en månad efter två doser av Bexsero administrerat enligt olika två-doscheman - stratifierade efter titrar före vaccinationen**

Antigen			0, 1 månader	0, 2 månader	0, 6 månader
<b>fHbp</b>	% seropositiva* efter 2:a dosen (95 % KI)	titer före vaccination <1:4	N=369 100 % (98-100)	N=179 100 % (98-100)	N=55 100 % (94-100)
		titer före vaccination $\geq$ 1:4	N=269 100 % (99-100)	N=140 100 % (97-100)	N=31 100 % (89-100)
	% 4-faldig ökning efter 2:a dosen (95 % KI)	titer före vaccination <1:4	N=369 100 % (98-100)	N=179 100 % (98-100)	N=55 100 % (94-100)
			N=268	N=140	N=31

Antigen			0, 1 månader	0, 2 månader	0, 6 månader
		titer före vaccination $\geq 1:4$	90 % (86-93)	86 % (80-92)	90 % (74-98)
NadA	% seropositiva efter 2:a dosen (95 % KI)	titer före vaccination $< 1:4$	N=427 100 % (99-100)	N=211 99 % (97-100)	N=64 98 % (92-100)
		titer före vaccination $\geq 1:4$	N=212 100 % (98-100)	N=109 100 % (97-100)	N=22 100 % (85-100)
	% 4-faldig ökning efter 2:a dosen (95 % KI)	titer före vaccination $< 1:4$	N=426 99 % (98-100)	N=211 99 % (97-100)	N=64 98 % (92-100)
		titer före vaccination $\geq 1:4$	N=212 96 % (93-98)	N=109 95 % (90-98)	N=22 95 % (77-100)
PorA P1.4	% seropositiva efter 2:a dosen (95 % KI)	titer före vaccination $< 1:4$	N=427 100 % (98-100)	N=208 100 % (98-100)	N=64 100 % (94-100)
		titer före vaccination $\geq 1:4$	N=212 100 % (98-100)	N=111 100 % (97-100)	N=22 100 % (85-100)
	% 4-faldig ökning efter 2:a dosen (95 % KI)	titer före vaccination $< 1:4$	N=426 99 % (98-100)	N=208 100 % (98-100)	N=64 100 % (94-100)
		titer före vaccination $\geq 1:4$	N=211 81 % (75-86)	N=111 77 % (68-84)	N=22 82 % (60-95)
NHBA	% seropositiva efter 2:a dosen (95 % KI)	titer före vaccination $< 1:4$	N=2 100 % (16-100)	N=9 100% (66-100)	-
		titer före vaccination $\geq 1:4$	N=44 100% (92-100)	N=37 100% (91-100)	-
	% 4-faldig ökning efter 2:a dosen (95 % KI)	titer före vaccination $< 1:4$	N=2 100% (16-100)	N=9 89% (52-100)	-
		titer före vaccination $\geq 1:4$	N=44 30% (17-45)	N=37 19% (8-35)	-

\* % seropositiva = den procentandel patienter som uppnådde en hSBA  $\geq 1:4$ .

Data på antikroppsbeständighet för studien på ungdomar erhöles i en förlängningsstudie i fas 3. Vid ungefär 7,5 år efter den primära serien på två doser, minskade andelen försökspersoner med hSBA  $\geq 1:4$ , med en variation över alla stammar på mellan 29 % till 84 %. Svaret på en boosterdos administrerad 7,5 år efter den primära serien tydde på ett immunologiskt minne eftersom andelen försökspersoner som uppnådde hSBA  $\geq 1:4$  för alla stammar varierade mellan 93 % och 100 %.

Samma studie utvärderade också data på antikroppsbeständighet från en ytterligare inledande studie i fas 3 på ungdomar. Vid ungefär 4 år efter den primära serien på två doser minskade generellt andelen försökspersoner med hSBA  $\geq 1:5$  med en variation över alla stammar på mellan 68 % till 100 % efter andra dosen till en variation över alla stammar på mellan 9 % till 84 %. Svaret på en boosterdos administrerad 4 år efter den primära serien tydde på ett immunologiskt minne eftersom andelen försökspersoner med hSBA  $\geq 1:5$  varierade över alla stammar mellan 92 % och 100 %.

**Tabell 9. Bakteriedödande antikroppsvar i serum hos vuxna efter två doser av Bexsero administrerat enligt två olika tvådossscheman**

Antigen		0, 1 månader	0, 2 månader
fHbp	1 månad efter 2:a dosen	N=28	N=46
	% seropositiva*	100 %	100 %



Antigen		0, 1 månader	0, 2 månader
	(95 % KI)	(88-100)	(92-100)
	hSBA GMT** (95% KI)	100 (75-133)	93 (71-121)
NadA	1 månad efter 2:a dosen	N=28	N=46
	% seropositiva* (95 % KI)	100 % (88-100)	100 % (92-100)
	hSBA GMT (95 % KI)	566 (338-948)	144 (108-193)
PorA P1.4	1 månad efter 2:a dosen	N=28	N=46
	% seropositiva* (95 % KI)	96 % (82-100)	91 % (79-98)
	hSBA GMT (95 % KI)	47 (30-75)	32 (21-48)

\* % seropositiva = den procentandel patienter som uppnådde en hSBA  $\geq$  1:4.

\*\* GMT = geometriskt genomsnittlig titer.

Bakteriedödande svar i serum mot NHBA-antigen har inte utvärderats.

### Immunogenicitet hos särskilda populationer

#### *Barn och ungdomar med komplementbrister, aspleni eller dysfunktion av mjälten*

I en klinisk fas III-studie fick barn och ungdomar i åldern 2 till och med 17 år med komplementbrister (40), med aspleni eller dysfunktion av mjälten (107) och åldersmatchade friska försökspersoner (85) två doser av Bexsero med två månaders mellanrum. 1 månad efter vaccinationsschemat med 2 doser var procentandelarna försökspersoner med hSBA  $\geq$ 1:5 hos individer med komplementbrister och aspleni eller dysfunktion av mjälten 87 % respektive 97 % för antigen fHbp, 95 % respektive 100 % för antigen NadA, 68 % respektive 86 % för antigen PorA P1.4, 73 % respektive 94 % för antigen NHBA, vilket indikerar ett immunsvaret hos dessa immunhämmande individer. Procentandelen friska försökspersoner med hSBA  $\geq$ 1:5 var 98 % för antigen fHbp, 99 % för antigen NadA, 83 % för antigen PorA P1.4 och 99 % för antigen NHBA.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Bexsero i en eller flera grupper av den pediatrika populationen vid förebyggande av meningokocksjukdom orsakad av *Neisseria meningitidis* grupp B (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ej relevant.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Pre-kliniska uppgifter indikerar inga särskilda risker för människor baserat på upprepad dostoxicitet samt studier av reproduktions och utvecklingstoxicitet.

# 6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

## 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Histidin

Sukros

Vatten för injektionsvätskor

För adsorbent, se avsnitt 2.

## 6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

## 6.3 Hållbarhet

3 år

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

0,5 ml suspension i en förfylld spruta (typ I, glas) med kolvpropp (brombutylgummi, typ I) och spetsskydd (gummi, typ I eller typ II) med eller utan nålar.

Förpackningsstorlek 1 eller 10 sprutor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Efter förvaring kan en tunn vitaktig avlagring observeras i den förfyllda sprutan med suspensionen.

Före användning, ska den förfyllda sprutan skakas ordentligt för att få en homogen suspension.

Vaccinet ska inspekteras visuellt för partiklar och missfärgning före administrering. Om några främmande partiklar och/eller variation i det fysiska utseendet observeras ska vaccinet inte administreras. Om två nålar av olika längd medföljer förpackningen ska lämplig nål väljas för att säkerställa intramuskulär administrering.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## 7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GSK Vaccines S.r.l.,  
Via Fiorentina 1,  
53100 Siena,  
Italien

## 8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

## 9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 14 januari 2013

Förnyat godkännande: 18 september 2017

## **10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

03/2019

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<http://www.ema.europa.eu/>