

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

BEXSERO®

vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)

APRESENTAÇÃO

A vacina **BEXSERO®** é uma suspensão injetável, disponível em seringa preenchida de vidro Tipo I, com êmbolo e tampa protetora de borracha, contendo 01 dose de 0,5 ml.

A vacina está disponível na seguinte apresentação:

- Embalagem contendo 01 seringa preenchida, sem agulha.

SOMENTE PARA ADMINISTRAÇÃO INTRAMUSCULAR USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 2 MESES DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada dose de 0,5 ml da suspensão injetável contém:

Proteína de fusão NHBA recombinante de <i>Neisseria meningitidis</i> grupo B ^{1,2,3}	50 mcg
Proteína NadA recombinante de <i>Neisseria meningitidis</i> grupo B ^{1,2,3}	50 mcg
Proteína de fusão fHbp recombinante de <i>Neisseria meningitidis</i> grupo B ^{1,2,3}	50 mcg
Vesículas de membrana externa (OMV) de <i>Neisseria meningitidis</i> grupo B.....	25 mcg
cepa NZ98/254 medida como quantidade de proteína total contendo PorA P1.4 ²	

¹Produzida em células de *E. coli* através da tecnologia de DNA recombinante.

²Adsorvida em hidróxido de alumínio (0,5 mg Al³⁺).

³NBHA (Antígeno de ligação de *Neisseria* com Heparina), NadA (Adesina A de *Neisseria*), fHbp (Proteína de ligação com o fator H).

Excipientes: cloreto de sódio, histidina, sacarose e água para injetáveis.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

BEXSERO® é indicada para imunização ativa de indivíduos a partir de 2 meses a 50 anos de idade contra a doença meningocócica invasiva causada pela *Neisseria meningitidis* do grupo B. Vide seção 3. **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS** para informações sobre a proteção contra cepas específicas do grupo B. O uso da vacina **BEXSERO®** deve estar de acordo com as recomendações oficiais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia clínica

A eficácia da vacina **BEXSERO®** não foi avaliada através de estudos clínicos. A eficácia da vacina foi inferida através da demonstração de indução de respostas de anticorpos bactericidas séricos contra cada um dos antígenos da vacina (vide seção 2. **RESULTADOS DE EFICÁCIA, Imunogenicidade**).

Imunogenicidade

As respostas de anticorpos bactericidas séricos para cada um dos antígenos NadA, fHbp, NHBA e PorA P1.4 da vacina, foram avaliadas utilizando-se um conjunto de quatro cepas meningocócicas de referência do grupo B. Os anticorpos bactericidas contra estas cepas foram medidos pelo Ensaio Bactericida Sérico, utilizando soro humano como fonte de complemento (hSBA). Não estão disponíveis dados de todos os esquemas de vacinação utilizando a cepa de referência para NHBA.

A maioria dos estudos de imunogenicidade primária foi realizada como estudos clínicos randomizados, controlados e multicêntricos. A imunogenicidade foi avaliada em lactentes, crianças, adolescentes e adultos.

Imunogenicidade em lactentes e crianças

Nos estudos com lactentes, os participantes receberam três doses da vacina **BEXSERO®** aos 2, 4 e 6 ou aos 2, 3 e 4 meses de idade, e uma dose de reforço, no segundo ano de vida, logo a partir dos 12 meses de idade. Os soros foram obtidos tanto antes da vacinação quanto um mês após a terceira dose da vacinação (vide Tabela 1) e um mês após a vacinação de reforço (vide Tabela 2). Em um estudo de extensão, a persistência da resposta imune foi avaliada um ano após a dose de reforço (vide Tabela 2). A imunogenicidade após duas ou três doses seguidas de um reforço foi avaliada em lactentes de 2 meses a 5 meses de idade em outro estudo clínico. A imunogenicidade após duas doses foi também documentada em outro estudo em crianças de 6 a 8 meses de idade no momento da inclusão (Tabela 3). Crianças não vacinadas anteriormente também receberam duas doses no segundo ano de vida, com a persistência de anticorpos sendo medida um ano após a segunda dose (vide Tabela 3).

Imunogenicidade em lactentes de 2 a 5 meses de idade

Vacinação primária com duas doses seguida de reforço

Os resultados de imunogenicidade obtidos um mês após a administração de três doses da vacina **BEXSERO®** aos 2, 3, 4 e 2, 4 e 6 meses de idade estão resumidos na Tabela 1. As respostas de anticorpos bactericidas contra cepas meningocócicas de referência, um mês após a terceira dose da vacinação, foram altas contra os antígenos fHbp, NadA e PorA P1.4 em ambos os esquemas de vacinação com a vacina **BEXSERO®**. As respostas bactericidas contra o antígeno NHBA também foram elevadas em lactentes vacinados no esquema 2, 4 e 6 meses, mas este antígeno pareceu ser menos imunogênico no esquema 2, 3 e 4 meses. As consequências clínicas da redução da imunogenicidade do antígeno NHBA neste esquema de vacinação não são conhecidas.

Tabela 1. Respostas de anticorpos bactericidas séricos obtidas um mês após a terceira dose da vacina BEXSERO®, administrada aos 2, 3, 4 ou 2, 4 e 6 meses de idade

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

* % soropositivo = porcentagem de lactentes que atingiram um hSBA \geq 1:5.

** GMT = títulos geométricos médios

Os dados sobre a persistência de anticorpos bactericidas aos 8 meses após a administração da vacina **BEXSERO®** aos 2, 3 e 4 meses de idade, e aos 6 meses após a administração da vacina **BEXSERO®** aos 2, 4 e 6 meses de idade (período pré-dose de reforço), bem como os dados relacionados à dose de reforço após a administração da quarta dose da vacina **BEXSERO®** aos 12 meses de idade, estão resumidos na Tabela 2. A persistência da resposta imune um ano após a dose de reforço também é apresentada na Tabela 2.

Tabela 2. Respostas de anticorpos bactericidas séricos seguidas de uma dose de reforço aos 12 meses após a administração de um esquema primário de vacinação aos 2, 3 e 4 ou 2, 4 e 6 meses de idade, e persistência de anticorpos bactericidas um ano após a dose de reforço

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

	12 meses após a dose de reforço % soropositivo (IC a 95%) hSBA GMT (IC a 95%)	-	N=291 36% (31-42%) 3,35 (2,88-3,9)
--	---	---	--

* O período pré-dose de reforço representa a persistência de anticorpos bactericidas aos 8 meses após a administração da vacina **BEXSERO®** aos 2, 3 e 4 meses de idade, e aos 6 meses após a administração da vacina **BEXSERO®** aos 2, 4 e 6 meses de idade.

** % soropositivo = porcentagem de lactentes que atingiram um hSBA \geq 1:5.

*** GMT = títulos geométricos médios.

Vacinação primária de duas doses seguida de reforço

A imunogenicidade após duas doses (aos 3 meses e meio e 5 meses de idade) ou três doses (aos 2 meses e meio, 3 meses e meio e 5 meses de idade) de **BEXSERO®** seguida de reforço (após 6 meses da última dose primária) em lactentes foi avaliada em um estudo clínico de fase 3 adicional. As porcentagens de indivíduos soropositivos (isto é, alcançando um hSBA de pelo menos 1: 4) variaram de 44% a 100% um mês após a segunda dose e de 55% a 100% um mês após a terceira dose. Em um mês, após reforço administrado 6 meses após a última dose, as porcentagens de indivíduos soropositivos variaram de 87% a 100% para o esquema de duas doses, e de 83% a 100% para o de três doses.

A persistência de anticorpos foi avaliada em um estudo de extensão em crianças de 3 a 4 anos de idade. As porcentagens comparáveis de indivíduos que foram soropositivos de 2 a 3 anos após a vacinação prévia com duas doses seguidas de um reforço de **BEXSERO®** (variando de 35% a 91%) ou três doses seguidas de reforço (variando de 36% a 84%). No mesmo estudo, a resposta a uma dose adicional administrada 2 a 3 anos após o reforço foi indicativa de memória imunológica como demonstrado por uma resposta de anticorpos robusta contra todos os antígenos de **BEXSERO®**, variando de 81% a 100% e de 70% a 99% respectivamente. Essas observações são consistentes com a iniciação adequada na infância com uma vacinação primária de duas doses e três doses seguidas de um reforço de **BEXSERO®**.

Imunogenicidade em crianças de 6 a 11 meses, 12 a 23 meses de idade

A imunogenicidade após a administração de duas doses, com intervalo de dois meses, em crianças de 6 a 23 meses de idade foi documentada em dois estudos cujos resultados estão resumidos na Tabela 3. Contra cada um dos antígenos vacinais, as porcentagens de sororesposta e hSBA GMTs foram altas e semelhantes após o esquema de duas doses em lactentes de 6 a 8 meses de idade e crianças de 13 a 15 meses de idade. Os dados sobre a persistência de anticorpo um ano após as duas doses aos 13 e 15 meses de idade também estão resumidos na Tabela 3.

Tabela 3. Respostas de anticorpos bactericidas séricos após a administração da vacina BEXSERO® aos 6 e 8 meses de idade ou aos 24 e 26 meses de idade, e persistência de anticorpos bactericidas um ano após as duas doses aos 13 e 15 meses de idade

Antígeno		Faixa etária	
		6 a 11 meses de idade	12 a 23 meses de idade
		Idade de vacinação	
		6, 8 meses	13, 15 meses
fHbp	1 mês após a 2a dose % soropositivo* (IC a 95%) hSBA GMT** (IC a 95%)	N=23 100% (85-100) 250 (173-361)	N=163 100% (98-100) 271 (237-310)
	12 meses após a 2a dose % soropositivo (IC a 95%) hSBA GMT (IC a 95%)	-	N=68 74% (61-83) 14 (9,4-20)
NadA	1 mês após a 2a dose % soropositivo (IC a 95%) hSBA GMT (IC a 95%)	N=23 100% (85-100) 534 (395-721)	N=164 100% (98-100) 599 (520-690)
	12 meses após a 2a dose % soropositivo (IC a 95%) hSBA GMT (IC a 95%)	-	N=68 97% (90-100) 70 (47-104)
PorA P1.4	1 mês após a 2a dose % soropositivo (IC a 95%) hSBA GMT (IC a 95%)	N=22 95% (77-100) 27 (21-36)	N=164 100% (98-100) 43 (38-49)
	12 meses após a 2a dose % soropositivo (IC a 95%) hSBA GMT (IC a 95%)	-	N=68 18% (9-29) 1,65 (1,2-2,28)
NHBA	1 mês após a 2a dose % soropositivo (IC a 95%) hSBA GMT (IC a 95%)	-	N=46 63% (48-77) 11 (7,07-16)
	12 meses após a 2a dose % soropositivo (IC a 95%) hSBA GMT (IC a 95%)	-	N=65 38% (27-51) 3,7 (2,15-6,35)

* % soropositivo = porcentagem de indivíduos que atingiram um hSBA \geq 1:4 (na faixa etária de 6 a 11 meses) e hSBA \geq 1:5 (na faixa etária de 12 a 23 meses de idade).

** GMT = títulos geométricos médios.

As taxas de resposta foram de 98% a 100% contra todas as cepas após uma dose de reforço administrada em aproximadamente um ano após a administração de duas doses aos 13 e 15 meses de idade.

Imunogenicidade em crianças de 2 a 10 anos de idade

A imunogenicidade após duas doses de **BEXSERO®** administradas com um ou dois meses de diferença em crianças de 2 a 10 anos de idade foi avaliada em um estudo clínico inicial de fase 3 e sua extensão. No estudo inicial, cujos resultados estão resumidos na Tabela 4, os participantes receberam duas doses de

BEXSERO® com dois meses de intervalo. As taxas de sororesposta e hSBA GMTs foram altas após o esquema de duas doses em crianças contra cada um dos antígenos da vacina (Tabela 4).

Tabela 4. Respostas de anticorpos bactericidas séricos 1 mês após a administração da segunda dose de BEXSERO® em crianças de 2 a 10 anos seguindo um esquema de 0, 2 meses

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

* % soropositivo = porcentagem de indivíduos que atingiram um hSBA \geq 1:4 (contra cepas de referência para antígenos fHbp, NadA, PorA P1.4) e hSBA \geq 1:5 (contra a cepa de referência para o antígeno NHBA).

** GMT = títulos geométricos médios.

No estudo de extensão, no qual duas doses de **BEXSERO®** foram administradas com intervalo de 1 mês em crianças não vacinadas, altas porcentagens de indivíduos foram soropositivas 1 mês após a segunda dose. Uma resposta imune precoce após a primeira dose também foi avaliada. As porcentagens de indivíduos soropositivos (isto é, alcançam um hSBA de pelo menos 1:4) através das cepas variaram de 46% a 95% em um mês após a primeira dose e de 69% a 100% em um mês após a segunda dose.

Esse estudo também avaliou a persistência de anticorpos e a resposta à dose de reforço em crianças que receberam vacinação primária de duas doses aos 2-5 ou 6-10 anos de idade. Depois de 24-36 meses, as porcentagens de indivíduos soropositivos (isto é, atingindo um hSBA de pelo menos 1:4) diminuíram, variando entre cepas de 21% a 74% em crianças de 4-7 anos de idade e de 47% a 86% em crianças de 8-12 anos de idade. A resposta à dose de reforço administrada entre 24-36 meses depois da dose primária foi indicativo de memória imunológica uma vez que as porcentagens de indivíduos soropositivos variaram entre cepas de 93% a 100% em crianças de 4-7 anos de idade e de 96% a 100% em crianças de 8-12 anos de idade.

Imunogenicidade em adolescentes (a partir de 11 anos de idade) e adultos

Os adolescentes receberam duas doses da vacina **BEXSERO®**, com intervalos de um, dois ou seis meses entre as doses; estes dados estão resumidos nas Tabelas 5 e 6. Em estudos com adultos, os dados também foram obtidos após a administração de duas doses da vacina **BEXSERO®**, com um intervalo de um mês ou dois meses entre as doses (vide Tabela 5).

Os esquemas de vacinação de duas doses administradas com um intervalo de um ou dois meses mostraram respostas imunológicas semelhantes em adultos e adolescentes. Respostas semelhantes foram também observadas em adolescentes que receberam duas doses da vacina **BEXSERO®** com um intervalo de seis meses.

Tabela 5. Respostas de anticorpos bactericidas séricos em adolescentes ou adultos, um mês após a administração de duas doses da vacina BEXSERO®, aplicada de acordo com os diferentes esquemas de duas doses, e persistência de anticorpos bactericidas 18 a 23 meses após a segunda dose

Antígenos		Adolescentes			Adultos	
		Meses 0, 1	Meses 0, 2	Meses 0, 6	Meses 0, 1	Meses 0, 2
fHbp	1 mês após a 2a dose	N=638	N=319	N=86	N=28	N=46
	% soropositivo* (IC a 95%)	100% (99-100)	100% (99-100)	100% (99-100)	100% (88-100)	100% (92-100)
	hSBA GMT** (IC a 95%)	210 (193-229)	234 (209-263)	218 (157-302)	100 (75-133)	93 (71-121)
	18-23 meses após a 2a dose	N=102	N=106	N=49	-	-
	% soropositivo* (IC a 95%)	82% (74-89)	81% (72-88)	84% (70-93)	-	-
	hSBA GMT** (IC a 95%)	29 (20-42)	34 (24-49)	27 (16-45)	-	-
NadA	1 mês após a 2a dose	N=639	N=320	N=86	N=28	N=46
	% soropositivo (IC a 95%)	100% (99-100)	99% (98-100)	99% (94-100)	100% (88-100)	100% (92-100)

	hSBA GMT (IC a 95%)	490 (455-528)	734 (653-825)	880 (675-1147)	566 (338-948)	144 (108-193)
	18-23 meses após a 2ª dose	N=102	N=106	N=49	-	-
	% soropositivo* (IC a 95%)	93% (86-97)	95% (89-98)	94% (83-99)	-	-
	hSBA GMT** (IC a 95%)	40 (30-54)	43 (33-58)	65 (43-98)	-	-
PorA P1.4	1 mês após a 2ª dose	N=639	N=319	N=86	N=28	N=46
	% soropositivo (IC a 95%)	100% (99-100)	100% (99-100)	100% (96-100)	96% (82-100)	91% (79-98)
	hSBA GMT (IC a 95%)	92 (84-102)	123 (107-142)	140 (101-195)	47 (30-75)	32 (21-48)
	18-23 meses após a 2ª dose	N=102	N=106	N=49	-	-
	% soropositivo* (IC a 95%)	75% (65-83)	75% (66-83)	86% (73-94)	-	-
	hSBA GMT** (IC a 95%)	17 (12-24)	19 (14-27)	27 (17-43)	-	-
NHBA	1 mês após a 2ª dose	N=46	N=46			
	% soropositivo (IC a 95%)	100% (92-100)	100% (92-100)	-	-	-
	hSBA GMT (IC a 95%)	99 (76-129)	107 (82-140)	-	-	-

* % soropositivo = porcentagem de indivíduos que atingiram um hSBA \geq 1:4.

** GMT = títulos geométricos médios.

No estudo com adolescentes, as respostas bactericidas após duas doses da vacina **BEXSERO®** foram estratificadas por um hSBA basal menor que 1:4, igual a 1:4 ou superior a 1:4. As porcentagens de sororesposta e porcentagens de indivíduos com, pelo menos, um aumento de 4 vezes no título basal de hSBA, um mês após a administração da segunda dose da vacina **BEXSERO®**, estão resumidas na Tabela 6. Após a vacinação com a vacina **BEXSERO®**, uma alta porcentagem de indivíduos foi soropositiva e teve um aumento de 4 vezes nos títulos de hSBA, independente do estado pré-vacinação.

Tabela 6. Porcentagem de adolescentes com sororesposta e com um aumento de pelo menos 4 vezes nos títulos bactericidas um mês após a administração de duas doses da vacina BEXSERO®, aplicada de acordo com diferentes esquemas de duas doses - estratificada pelos títulos pré-vacinação

Antígeno			Meses 0, 1	Meses 0, 2	Meses 0, 6
fHbp	% soropositivo após a 1ª dose* (IC a 95%)	título pré-vacinação < 1:4	N=388 90% (87-93)	N=193 86% (80-91)	N=65 86% (75-93)
		título pré-vacinação \geq 1:4	N=289 100% (98-100)	N=149 99% (95-100)	N=47 100% (92-100)
	% aumento de 4 vezes após a 1ª dose (IC a 95%)	título pré-vacinação < 1:4	N=388 87% (84-91)	N=193 84% (78-89)	N=65 86% (75-93)
		título pré-vacinação \geq 1:4	N=289 71% (65-76)	N=149 68% (60-75)	N=47 62% (46-75)
	% soropositivo após 2ª dose (IC a 95%)	título pré-vacinação < 1:4	N=369 100% (98-100)	N=179 100% (98-100)	N=55 100% (94-100)
		título pré-vacinação \geq 1:4	N=269 100% (99-100)	N=140 100% (97-100)	N=31 100% (89-100)
	% aumento de 4 vezes após 2ª dose (IC a 95%)	título pré-vacinação < 1:4	N=369 100% (98-100)	N=179 100% (98-100)	N=55 100% (94-100)
		título pré-vacinação \geq 1:4	N=268 90% (86-93)	N=140 86% (80-92)	N=31 90% (74-98)
NadA	% soropositivo após 1ª dose (IC a 95%)	título pré-vacinação < 1:4	N=454 94% (93-97)	N=223 99% (92-98)	N=79 96% (89-99)
		título pré-vacinação \geq 1:4	N=223 100% (98-100)	N=119 98% (94-100)	N=32 100% (89-100)
	% aumento de 4 vezes após 1ª dose (IC a 95%)	título pré-vacinação < 1:4	N=454 94% (92-96)	N=223 95% (91-98)	N=79 96% (89-99)
		título pré-vacinação \geq 1:4	N=223 74% (67-79)	N=119 72% (63-80)	N=32 69% (50-84)
	% soropositivo após 2ª dose (IC a 95%)	título pré-vacinação < 1:4	N=427 100% (99-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)
		título pré-vacinação \geq 1:4	N=212 100% (98-100)	N=109 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)
	% aumento de 4 vezes após 2ª dose	título pré-vacinação < 1:4	N=426 99% (98-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)

	(IC a 95%)	título pré-vacinação \geq 1:4	N=212 96% (93-98)	N=109 95% (90-98)	N=22 95% (77-100)
PorA P1.4	% soropositivo após 1ª dose (IC a 95%)	título pré-vacinação < 1:4	N=450 100% (98-100)	N=219 100% (98-100)	N=75 85% (75-92)
		título pré-vacinação \geq 1:4	N=226 100% (98-100)	N=123 100% (97-100)	N=36 100% (90-100)
	% aumento de 4 vezes após 1ª dose (IC a 95%)	título pré-vacinação < 1:4	N=450 91% (88-94)	N=219 85% (80-90)	N=75 85% (75-92)
		título pré-vacinação \geq 1:4	N=216 64% (57-70)	N=123 55% (46-64)	N=36 64% (46-79)
	% soropositivo após 2ª dose (IC a 95%)	título pré-vacinação < 1:4	N=427 100% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)
		título pré-vacinação \geq 1:4	N=212 100% (98-100)	N=111 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)
	% aumento de 4 vezes após 2ª dose (IC a 95%)	título pré-vacinação < 1:4	N=426 99% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)
		título pré-vacinação \geq 1:4	N=211 81% (75-86)	N=111 77% (68-84)	N=22 82% (60-95)
NHBA	% soropositivo após 2ª dose (IC a 95%)	título pré-vacinação < 1:4	N=2 100% (16-100)	N=9 100% (66-100)	-
		título pré-vacinação \geq 1:4	N=44 100% (92-100)	N=37 100% (91-100)	-
	% aumento de 4 vezes após 2ª dose (IC a 95%)	título pré-vacinação < 1:4	N=2 100% (16-100)	N=9 89% (52-100)	-
		título pré-vacinação \geq 1:4	N=44 30% (17-45)	N=37 19% (8-35)	-

* % soropositivo = porcentagem de indivíduos que atingiram um hSBA \geq 1:4.

Tabela 7. Respostas de anticorpos bactericidas séricos em adultos após a administração de duas doses da vacina BEXSERO®, administrada de acordo com os diferentes esquemas de duas doses

Antígeno		Meses 0, 1	Meses 0, 2
fHbp	1 mês após 2ª dose	N=28	N=46
	% soropositivo* (IC a 95%)	100% (88-100)	100% (92-100)
	hSBA GMT** (IC a 95%)	100 (75-133)	93 (71-121)
NadA	1 mês após a 2ª dose	N=28	N=46
	% soropositivo (IC a 95%)	100% (88-100)	100% (92-100)
	hSBA GMT (IC a 95%)	566 (338-948)	144 (108-193)
PorA P1.4	1 mês após 2ª dose	N=28	N=46
	% soropositivo (IC a 95%)	96% (82-100)	91% (79-98)
	hSBA GMT (IC a 95%)	47 (30-75)	32 (21-48)

* % soropositivo = porcentagem de indivíduos que atingiram um hSBA \geq 1:4.

** GMT = títulos geométricos médios.

A resposta sérica bactericida ao antígeno NHBA não foi avaliada.

Dados de persistência de anticorpos no estudo em adolescentes foram obtidos em um estudo de extensão de fase 3. Em aproximadamente 7,5 anos depois da vacinação primária de duas doses, as porcentagens de indivíduos com hSBA \geq 1:4 diminuíram, variando entre cepas de 29% a 84%. A resposta à dose de reforço

administrada 7,5 anos depois da dose primária foi indicativo de memória imunológica assim como as porcentagens de indivíduos atingindo hSBA \geq 1:4 entre as cepas variando de 93% a 100%.

O mesmo estudo também avaliou os dados de persistência de anticorpos em um estudo inicial de fase 3 adicional em adolescentes. Em aproximadamente 4 anos após a vacinação primária de duas doses, as porcentagens de indivíduos com hSBA \geq 1:5 geralmente diminuiu de um intervalo entre as cepas de 68% a 100% depois da segunda dose para um intervalo de 9% a 84%. A resposta à dose de reforço administrada 4 anos após a série primária foi indicativo de memória imunológica assim como as porcentagens de indivíduos atingindo hSBA \geq 1:5 entre as cepas variando de 92% a 100%.

Imunogenicidade em populações especiais

Crianças e adolescentes com deficiências do complemento, asplenia ou disfunção esplênica

Em um estudo clínico de fase 3, crianças e adolescentes de 2 a 17 anos de idade, com deficiências do complemento (40), asplenia ou disfunção esplênica (107) e indivíduos saudáveis da mesma idade (85) receberam duas doses de **BEXSERO®** com dois meses de intervalo. Um mês após o esquema de vacinação de duas doses, as porcentagens de indivíduos com hSBA \geq 1:5 em indivíduos com deficiências do complemento e asplenia ou disfunção esplênica foram 87% e 97% para o antígeno fHbp, 95% e 100% para o antígeno NadA, 68% e 86% para o antígeno PorA P1.4, 73% e 94% para o antígeno NHBA, respectivamente, indicando uma resposta imune nestes indivíduos imunocomprometidos. As porcentagens de indivíduos saudáveis com hSBA \geq 1:5 foram de 98% para o antígeno fHbp, 99% para o antígeno NadA, 83% para o antígeno PorA P1.4 e 99% para o antígeno NHBA.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: vacinas meningocócicas, código ATC: J07AH09.

Propriedades farmacocinéticas

A avaliação das propriedades farmacocinéticas não é necessária para as vacinas; portanto, nenhum estudo farmacocinético foi conduzido com a vacina.

Dados Epidemiológicos

A doença meningocócica invasiva (DMI) é uma importante causa de meningite e sepse, que pode conduzir à mortalidade (até 20% dos casos de DMI), ou sequelas permanentes (11-20% dos sobreviventes). A incidência de DMI de todos os sorogrupos atualmente no Brasil é de aproximadamente 2,0 por 100.000 habitantes, embora taxas de incidência um pouco maiores sejam relatadas em áreas urbanas. A maior incidência de DMI ocorre em lactentes com menos de 1 ano de idade (17 por 100.000 habitantes), seguida por crianças de 1 a 4 anos de idade (7 por 100.000 habitantes). A incidência diminui ainda mais com o aumento da idade. Maiores taxas de incidência foram observadas durante as epidemias de DMI.

Há 12 cápsulas distintas de polissacarídeos, mas no Brasil somente os sorogrupos B, C, W e Y causam DMI. Não foram observadas doenças causadas pelo sorogrupo A no Brasil em várias décadas. De acordo com a rede de vigilância de laboratórios sentinelas SIREVA II, 26% das DMI no Brasil em 2009 foram causadas pelo grupo B. A distribuição dos grupos causadores da DMI varia conforme a região, sendo o grupo B ainda o mais prevalente dos sorogrupos causadores de doença nos estados do Sul do Brasil.

Com base no Multi Locus Sequence Typing (MLST), o meningococo do grupo B demonstra significativa diversidade. Além de causar doença endêmica, o grupo B tem causado surtos prolongados devido às cepas hipervirulentas, incluindo a ST-32 (França, Oregon (EUA)) e ST-41/44 (Noruega, Nova Zelândia). O Brasil testemunhou prolongadas epidemias de DMI pelo grupo B em meados dos anos 1980 até 2002. Estudos obtidos dos isolados de DMI durante estes surtos relataram que a maioria das cepas do grupo B pertencia ao complexo ST-32.

Atualmente, não existem estudos mais recentes sobre a distribuição de complexo circulante/soro(sub)tipos a nível nacional.

Com base nos dados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), de cada 10 casos sorogrupo de doença meningocócica invasiva em crianças com menos de 5 anos de idade no Brasil em 2015, 6 foram causados pelo meningococo B.

Mecanismos de ação

A imunização com a vacina **BEXSERO®** tem o objetivo de estimular a produção de anticorpos bactericidas que reconhecem os antígenos NHBA, NadA, fHbp e PorA P1.4 (o antígeno imunodominante presente no componente OMV) da vacina e com os quais se espera um efeito protetor contra a doença meningocócica invasiva (DMI). Como esses antígenos são expressos de forma variável por diferentes cepas, os meningococos que os expressam a níveis suficientes são passíveis de eliminação pelos anticorpos induzidos pela vacina. O Sistema de Tipagem de Antígenos Meningocócicos - Meningococcal Antigen Typing System (MATS), foi desenvolvido para relacionar os perfis antigênicos de diferentes cepas de bactérias meningocócicas do grupo B com a capacidade de eliminação das cepas através do Ensaio de Anticorpos Bactericidas Séricos, utilizando soro humano como fonte de complemento (hSBA) e, desta maneira, estimar a amplitude de cobertura das cepas. Com base na análise pelo MATS dos isolados meningocócicos invasivos do grupo B coletados em 2010, a estimativa de cobertura das cepas pela vacina **BEXSERO®** no Brasil é de 81% (intervalo de confiança a 95%: 71% - 95%).

Os antígenos presentes na vacina **BEXSERO®** foram também expressos por cepas pertencentes a outros grupos meningocócicos além do grupo B. Dados limitados indicam proteção contra algumas cepas além das pertencentes ao grupo B; no entanto, a extensão desta proteção adicional ainda não está totalmente determinada.

Dados de segurança não clínicos

Os dados não clínicos não revelam nenhum risco para humanos com base nos estudos de toxicidade de dose repetida e nos estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na seção **COMPOSIÇÃO**.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Assim como para outras vacinas, a administração da vacina **BEXSERO®** deve ser adiada em indivíduos que estejam com doença febril aguda grave. Entretanto, a presença de uma infecção menor, como resfriado, não deve resultar no adiamento da vacinação.

Não injetar por via intravascular.

Como para todas as vacinas injetáveis, tratamento e supervisão médica apropriada devem sempre estar prontamente disponíveis em caso de evento anafilático após administração da vacina.

Reações relacionadas à ansiedade, incluindo reações vasovagais (síncope), hiperventilação ou reações relacionadas ao estresse podem ocorrer em associação à vacinação como uma resposta psicogênica à injeção com agulha (vide seção **9. REAÇÕES ADVERSAS**). É importante que procedimentos estejam disponíveis para evitar lesões devido a um desmaio.

Esta vacina não deve ser administrada em indivíduos com trombocitopenia ou qualquer distúrbio de coagulação que possa contraindicar uma injeção intramuscular, a menos que o potencial benefício exceda claramente o risco da administração.

Assim como com qualquer vacina, a vacinação com a vacina **BEXSERO®** pode não proteger todos os indivíduos vacinados.

Não se espera que a vacina **BEXSERO®** forneça proteção contra todas as cepas meningocócicas circulantes do grupo B (vide seção 3. **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**).

Assim como para muitas vacinas, o médico deve estar ciente que uma elevação de temperatura pode ocorrer após a vacinação de lactentes e crianças (com menos de 2 anos de idade). A administração profilática de antipiréticos no momento e logo após a vacinação pode reduzir a incidência e a intensidade de reações febris pós-vacinação. A administração de medicamentos antipiréticos em lactentes e crianças (com menos de 2 anos de idade) deve ser iniciada de acordo com as diretrizes locais.

Indivíduos com resposta imune deficiente, devido ao uso de terapia imunossupressora, doença genética ou outras causas, podem ter uma resposta imunológica reduzida à imunização ativa. Dados de imunogenicidade encontram-se disponíveis em indivíduos com deficiência de complemento, asplenia ou disfunção esplênica. (Ver item 2. **RESULTADOS DE EFICÁCIA**)

Não há dados sobre o uso da vacina **BEXSERO®** em indivíduos acima de 50 anos de idade e há dados limitados em pacientes com condições médicas crônicas.

Indivíduos com deficiências familiares de complemento (por exemplo, deficiências C3 ou C5) e indivíduos que recebem tratamentos que inibem a ativação do complemento terminal (por exemplo, eculizumabe) apresentam risco aumentado de doença invasiva causada por *Neisseria meningitidis* grupo B, mesmo que desenvolvam anticorpos após a vacinação com **BEXSERO®**.

Devem ser considerados o potencial risco de apneia e a necessidade de monitorização respiratória durante 48-72 horas quando se administra a primovacinação a bebês muito prematuros (nascidos ≤ 28 semanas de gestação) e, particularmente, para aqueles com história prévia de imaturidade respiratória. Como o benefício da vacinação é elevado neste grupo de lactentes, a vacinação não deve ser suspensa ou adiada.

A tampa protetora da seringa pode conter borracha natural de látex. Embora o risco de desenvolvimento de reações alérgicas seja mínimo, os profissionais da saúde devem considerar o risco-benefício antes de administrar esta vacina em indivíduos com histórico conhecido de hipersensibilidade ao látex.

A canamicina é utilizada no início do processo de fabricação e é removida durante as fases posteriores de fabricação. Se estiver presente, os níveis de canamicina na formulação final da vacina são menores que 0,01 microgramas por dose. O uso seguro da vacina **BEXSERO®** por indivíduos sensíveis à canamicina não foi estabelecido.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose; isso significa que é essencialmente livre de sódio.

Atenção diabéticos: este medicamento contém SACAROSE.

Fertilidade, gravidez e lactação

Fertilidade

Não há dados sobre a fertilidade em humanos.

Não houve efeitos sobre a fertilidade feminina nos estudos em animais.

Gravidez

Estão disponíveis dados clínicos insuficientes sobre exposição durante a gravidez.

O risco potencial para a mulher grávida é desconhecido. Porém, a vacinação não deve ser suspensa quando houver risco claro de exposição à infecção meningocócica.

Não houve evidência de toxicidade materna ou fetal, e nenhum efeito sobre a gravidez, comportamento materno, fertilidade feminina ou desenvolvimento pós-natal, em um estudo em que coelhas receberam a vacina **BEXSERO®** com uma dose aproximadamente 10 vezes maior que o equivalente à dose humana com base no peso corporal.

Lactação

Informações sobre a segurança da vacina durante a lactação não estão disponíveis. A relação risco-benefício deve ser examinada antes de se tomar a decisão de imunizar durante a lactação.

Não foram observadas reações adversas em coelhas vacinadas ou em suas proles até o 29º dia de lactação. A vacina foi imunogênica nas progenitoras vacinadas antes da lactação, e os anticorpos foram detectados na prole, mas os níveis de anticorpos no leite não foram determinados.

Categoria de risco na gravidez: B.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou amamentando sem a orientação do médico ou cirurgião dentista.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas

A vacina **BEXSERO®** tem influência nula ou insignificante na habilidade de dirigir e operar máquinas. Entretanto, alguns efeitos mencionados na seção 9. **REAÇÕES ADVERSAS** podem afetar temporariamente a habilidade de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Uso com outras vacinas

A vacina **BEXSERO®** pode ser administrada concomitantemente com qualquer um dos seguintes antígenos vacinais, como vacinas monovalentes ou como vacinas combinadas: difteria, tétano, pertussis acelular, *Haemophilus influenzae* tipo B, poliomielite inativada, hepatite B, conjugado pneumocócico heptavalente, sarampo, caxumba, rubéola, varicela e sorogrupos meningocócicos A, C, W e Y conjugados (**Menveo®**).

Estudos clínicos demonstraram que as respostas imunes das vacinas de rotina coadministradas não foram afetadas pela administração concomitante da vacina **BEXSERO®**. Resultados inconsistentes foram observados em estudos com relação às respostas ao poliovírus tipo 2 inativado e ao conjugado pneumocócico sorotipo 6B, e títulos de anticorpos menores para o antígeno pertactina da pertussis também foram notados, mas estes dados não sugerem interferência clinicamente significativa.

Os perfis de segurança das vacinas coadministradas não foram afetados pela administração concomitante da vacina **BEXSERO®**, com exceção da ocorrência mais frequente de febre, sensibilidade no local da injeção, mudança nos hábitos alimentares e irritabilidade. O uso profilático de paracetamol reduz a incidência e a gravidade da febre sem afetar a imunogenicidade tanto da vacina **BEXSERO®** quanto das vacinas de rotina. Não foi estudado o efeito dos outros antipiréticos além do paracetamol na resposta imunológica.

A administração concomitante da vacina **BEXSERO®** com outras vacinas além das mencionadas acima não foi estudada.

A administração concomitante de vacinas contendo pertussis de células inteiras com a vacina **BEXSERO®** não foi estudada e, portanto, não é recomendada.

Quando administrada concomitantemente com outras vacinas, a vacina **BEXSERO®** deve ser aplicada em local de injeção distinto (vide seção 8. **POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este produto não deve ser misturado com outros produtos medicinais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

Armazene o produto sob refrigeração (entre 2°C e 8°C). Não congelar. Não utilizar a vacina que pode ter sido congelada. Proteger da luz.

A vacina **BEXSERO®** tem validade de 36 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

A vacina **BEXSERO®** é apresentada sob a forma de uma suspensão líquida opalescente branca (0,5 ml) em uma seringa preenchida de vidro Tipo I, com êmbolo de borracha bromobutírica Tipo I e com tampa protetora de borracha Tipo I ou Tipo II.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Tabela 8: Resumo da posologia

Faixa etária	Esquema primário de vacinação	Intervalos entre as doses primárias	Dose de reforço
Lactentes de 2 a 5 meses de idade ^a	Três doses de 0,5 ml cada	Não menos que 1 mês	Sim, uma dose entre os 12 e 15 meses de idade com um intervalo de pelo menos 6 meses entre a série primária e a dose de reforço ^{b,c}
Lactentes de 3 a 5 meses de idade	Duas doses de 0,5 ml cada	Não menos que 2 meses	
Lactentes de 6 a 11 meses de idade	Duas doses de 0,5 ml cada	Não menos que 2 meses	Sim, uma dose no segundo ano de vida, com intervalo de pelo menos 2 meses entre a vacinação primária e a dose de reforço ^c
Crianças de 12 a 23 meses de idade	Duas doses de 0,5 ml cada	Não menos que 2 meses	Sim, uma dose com intervalo de 12 a 23 meses entre a vacinação primária e a dose de reforço ^c
Crianças de 2 a 10 anos de idade	Duas doses de 0,5 ml cada	Não menos que 1 mês	Necessidade não estabelecida**
Adolescentes (a partir de 11 anos) e adultos*			

^a A primeira dose não deve ser administrada antes dos 2 meses de idade. A segurança e eficácia de **BEXSERO®** em lactentes com menos de 8 semanas de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

^b Caso seja adiada, a dose de reforço deve ser idealmente administrada até os 24 meses de idade.

^c Vide seção 2. **RESULTADOS DE EFICÁCIA**. A necessidade e o tempo para a dose de reforço adicional ainda não foram estabelecidos.

^d Vide seção 2. **RESULTADOS DE EFICÁCIA**.

* Não há dados em adultos acima de 50 anos de idade.

** Uma dose de reforço deve ser considerada em indivíduos em risco contínuo de exposição à doença meningocócica, baseado em recomendações oficiais.

Método de Administração

A vacina deve ser administrada através de injeção intramuscular profunda, preferivelmente na porção anterolateral da coxa em lactentes, ou no músculo deltoide na região superior do braço em indivíduos mais velhos.

Devem ser usados locais de injeção separados se mais de uma vacina for administrada ao mesmo tempo.

A vacina não deve ser injetada por via intravenosa, subcutânea ou intradérmica, e não deve ser misturada com outras vacinas na mesma seringa.

Precauções especiais para descarte e outros manuseios

Um depósito fino esbranquiçado pode se formar quando o produto fica em repouso por um longo período.

Para formar uma suspensão homogênea, agite bem a vacina antes de usá-la.

Antes da administração, a vacina deve ser inspecionada visualmente para detecção de material particulado e descoloração. Caso qualquer material particulado estranho e/ou variação do aspecto físico seja observado, não administre a vacina.

Qualquer produto não utilizado ou material residual deve ser descartado de acordo com as diretrizes locais.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas de estudos clínicos com a vacina **BEXSERO®** estão descritas a seguir.

A segurança da vacina **BEXSERO®** foi avaliada em 13 estudos, incluindo 9 estudos clínicos randomizados, controlados, com 7.802 indivíduos (a partir de 2 meses de idade) que receberam, pelo menos, uma dose da vacina **BEXSERO®** e com estudo subsequente com 974 adultos jovens. Dentre os indivíduos que receberam a vacina **BEXSERO®**, 5.849 eram lactentes e crianças (com menos de 2 anos de idade), 250 eram crianças (de 2 a 10 anos de idade) e 2.677 eram adolescentes e adultos. Dos indivíduos que receberam o esquema primário de vacinação para lactentes da vacina **BEXSERO®**, 3.285 receberam uma dose de reforço no segundo ano de vida.

Adicionalmente, dados relativos a 988 lactentes e crianças (com menos de 2 anos de idade) e 801 crianças (de 2 a 10 anos de idade) expostas a **BEXSERO®** em estudos posteriores foram avaliados.

Em lactentes e crianças (com menos de 2 anos de idade), as reações adversas locais e sistêmicas mais comuns observadas nos estudos clínicos foram sensibilidade e eritema no local da injeção, febre e irritabilidade.

Nos estudos clínicos com lactentes, a febre ocorreu com maior frequência quando a vacina **BEXSERO®** foi coadministrada com as vacinas de rotina (contendo os seguintes antígenos: conjugado pneumocócico heptavalente, difteria, tétano, pertussis acelular, hepatite B, poliomielite inativada e *Haemophilus influenzae* tipo B) do que quando foi administrada isoladamente. Foram também reportadas maiores taxas de uso de antipiréticos em lactentes vacinados com a vacina **BEXSERO®** e vacinas de rotina. Quando a vacina **BEXSERO®** foi administrada isoladamente, a frequência de febre foi semelhante à associada às vacinas de rotina em lactentes administradas durante os estudos clínicos. Quando ocorreu febre, ela geralmente seguiu um padrão previsível, a maioria se resolveu no dia seguinte à vacinação.

Em adolescentes e adultos, as reações adversas locais e sistêmicas mais comuns observadas foram dor no local da injeção, mal-estar e cefaleia.

Nenhum aumento na incidência ou gravidade das reações adversas foi observado com doses subsequentes do esquema de vacinação.

As reações adversas (após a vacinação primária ou dose de reforço), ao menos consideradas possíveis de estarem relacionadas com a vacinação, foram classificadas por frequência.

As frequências são definidas conforme segue:

Muito comuns:	(> 1/10)
Comuns:	(> 1/100 a < 1/10)
Incomuns:	(> 1/1.000 a < 1/100)
Raras:	(> 1/10.000 a < 1/1.000)
Muito raras:	(< 1/10.000)

Dentro de cada agrupamento de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados em ordem decrescente de gravidade.

Lactentes e crianças (até 10 anos de idade)

Distúrbios do metabolismo e nutricionais:

Muito comuns: distúrbios alimentares

Distúrbios do sistema nervoso:

Muito comuns: sonolência, choro incomum, cefaleia

Incomuns: convulsões (incluindo convulsões febris)

Distúrbios vasculares:

Incomuns: palidez (raro após a dose de reforço)

Raras: síndrome de Kawasaki

Distúrbios gastrointestinais:

Muito comuns: diarreia, vômito (incomum após a dose de reforço)

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo:

Muito comuns: erupção cutânea (crianças com idade de 12 a 23 meses de idade) (incomum após a dose de reforço)

Comuns: erupção cutânea (lactentes e crianças de 2 a 10 anos de idade)

Incomuns: eczema

Raras: urticária

Distúrbios musculares e do tecido conectivo:

Muito comuns: artralgia

Distúrbios gerais e alterações no local de administração:

Muito comuns: febre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), sensibilidade no local da injeção (incluindo sensibilidade severa no local da injeção, definida por choro quando o membro que recebeu a injeção é manipulado), eritema no local da injeção, inchaço no local da injeção, induração no local da injeção, irritabilidade.

Incomum: febre ($\geq 40^{\circ}\text{C}$)

Adolescentes (a partir de 11 anos de idade) e Adultos

Distúrbios do sistema nervoso:

Muito comuns: cefaleia

Distúrbios gastrointestinais:

Muito comuns: náusea

Distúrbios musculares e do tecido conectivo:

Muito comuns: mialgia, artralgia

Distúrbios gerais e alterações no local de administração:

Muito comuns: dor no local da injeção (incluindo dor severa no local da injeção definida por incapacidade na realização das atividades normais do dia a dia), inchaço no local da injeção, induração no local da injeção, eritema no local da injeção, mal-estar.

Reações adversas relatadas durante a vigilância pós-comercialização

Além dos relatos em estudos clínicos, relatos voluntários em todo o mundo de eventos adversos à vacina **BEXSERO®** desde a sua introdução no mercado, são listados a seguir. Como esses eventos foram relatados voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar sua frequência de forma confiável.

Distúrbios do sistema imune: reações alérgicas (incluindo anafilaxia);

Distúrbios do sistema nervoso: episódio hipotônico-responsivo, síncope ou respostas vasovagais à injeção;

Distúrbios cutâneos ou subcutâneos: *rash* (adolescentes a partir de 11 anos de idade e adultos);

Distúrbios gerais e alterações no local da injeção: febre (adolescentes a partir de 11 anos de idade e adultos), reações no local da injeção (incluindo inchaço extenso do membro vacinado, bolhas em torno ou no local da injeção e nódulo no local da injeção que pode persistir por mais de um mês).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VigiMed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A experiência de superdose é limitada. Em caso de superdose, recomenda-se monitoramento das funções vitais e possível tratamento sintomático.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

Reg. MS 1.0107.0321
Farm. Resp.: Monique Lellis de Freitas
CRF-RJ Nº 11641

Fabricado por:
GSK Vaccines S.r.l
Bellaria-Rosia, 53018, Sovicille - (Siena)
Itália

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**
Estrada dos Bandeirantes, 8.464 – Rio de Janeiro – RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



L1425_bexsero_susp_inj_GDS012

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 26/05/2020.

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

BEXSERO®

vacina adsorvida meningocócica B (recombinante)

APRESENTAÇÃO

A vacina **BEXSERO®** é uma suspensão injetável, disponível em seringa preenchida de vidro Tipo I, com êmbolo e tampa protetora de borracha, contendo 01 dose de 0,5 ml.

A vacina está disponível na seguinte apresentação:

- Embalagem contendo 01 seringa preenchida, sem agulha.

SOMENTE PARA ADMINISTRAÇÃO INTRAMUSCULAR **USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 2 MESES DE IDADE**

COMPOSIÇÃO

Cada dose de 0,5 ml da suspensão injetável contém:

Proteína de fusão NHBA recombinante de <i>Neisseria meningitidis</i> grupo B ^{1,2,3}	50 mcg
Proteína NadA recombinante de <i>Neisseria meningitidis</i> grupo B ^{1,2,3}	50 mcg
Proteína de fusão fHbp recombinante de <i>Neisseria meningitidis</i> grupo B ^{1,2,3}	50 mcg
Vesículas de membrana externa (OMV) de <i>Neisseria meningitidis</i> grupo B cepa NZ98/254 medida como quantidade de proteína total contendo PorA P1.4 ²	25 mcg

¹Produzida em células de *E. coli* através da tecnologia de DNA recombinante.

²Adsorvida em hidróxido de alumínio (0,5 mg Al³⁺).

³ NBHA (Antígeno de ligação de *Neisseria* com Heparina), NadA (Adesina A de *Neisseria*), fHbp (Proteína de ligação com o fator H).

Excipientes: cloreto de sódio, histidina, sacarose e água para injetáveis.

II – INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

A vacina **BEXSERO®** é indicada para auxiliar na proteção de indivíduos a partir de 2 meses a 50 anos de idade contra a doença causada pela bactéria *Neisseria meningitidis* do grupo B. Esta bactéria pode provocar infecções graves e, às vezes, com ameaça à vida, como a meningite (inflamação da membrana que recobre o cérebro e a medula espinhal) e a sepse (infecção generalizada).

A vacina funciona especificamente estimulando o sistema de defesa natural do corpo da pessoa vacinada. Isto resulta na proteção contra esta doença.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A vacina **BEXSERO®** estimula a produção de anticorpos que destroem a bactéria *Neisseria meningitidis* do grupo B causadora de doenças como a meningite e a sepse (infecção generalizada).

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

A vacina **BEXSERO®** não deve ser usada se você ou o seu filho:

for alérgico (hipersensível) às substâncias ativas ou a qualquer outro componente da **BEXSERO®** listado na seção **COMPOSIÇÃO**.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Advertências e Precauções

Como todas as vacinas injetáveis, supervisão e tratamento médicos sempre devem estar disponíveis caso ocorra um evento anafilático (alérgico) após a administração da vacina.

Consulte seu médico antes de receber a vacina **BEXSERO®**, se você ou o seu filho:

- apresenta uma infecção grave com febre alta. Neste caso, a vacinação será adiada. No caso de uma infecção de menor, como um resfriado, a vacinação não deve ser adiada, no entanto, converse antes com seu médico.
- possui deficiências no sistema imunológico conhecida como ativação do complemento (por exemplo, deficiências C3 ou C5) ou recebe tratamento que bloqueia a parte do sistema imunológico conhecida como ativação do complemento, como o eculizumabe. Mesmo que tenha sido vacinado com **BEXSERO®**, continua a ter um risco aumentado de doença causada pela bactéria *Neisseria meningitidis* do grupo B.
- se seu filho tiver nascido prematuramente (antes ou com 28 semanas de gestação), particularmente se apresentou dificuldades respiratórias, converse antes com seu médico. Parada respiratória ou respiração irregular por um curto período de tempo pode ser mais comum nos três primeiros dias após a vacinação nestes bebês, podendo ser necessário monitoramento especial.
- tem hemofilia ou qualquer outro problema que possa impedir a coagulação adequada do seu sangue, tal como tratamento com afinadores do sangue (anticoagulantes). Converse antes com seu médico.
- apresente alergia ao antibiótico canamicina. Se houver, o nível de canamicina presente na vacina é baixo. Caso você ou seu filho possam ser alérgicos à canamicina, converse antes com seu médico.

Desmaio, sensação de desmaio ou outras reações relacionadas ao estresse podem ocorrer como resposta a qualquer injeção com agulha.

Informe o seu médico ou enfermeiro caso tenha apresentado este tipo de reação anteriormente.

Informe seu médico se você ou seu filho for alérgico ao látex. A tampa da seringa pode conter a borracha natural de látex. O risco de desenvolvimento de uma reação alérgica é mínimo, mas seu médico precisa estar ciente da sua alergia quando ele decidir se você ou seu filho deve receber a vacina **BEXSERO®**.

Não há dados sobre o uso da vacina **BEXSERO®** em adultos acima de 50 anos de idade e dados limitados em pacientes com condições médicas crônicas ou com baixa imunidade. Se você ou seu filho tiver baixa imunidade, por exemplo, devido ao uso de medicamentos imunossupressores (medicamentos que agem no sistema de defesa natural do organismo, diminuindo a imunidade), ou à infecção por HIV, ou a defeitos hereditários no sistema de defesa natural do organismo, é possível que a eficácia da vacina **BEXSERO®** seja reduzida.

Assim como qualquer vacina, a vacina **BEXSERO®** pode não proteger completamente todos os indivíduos que forem vacinados.

Uso com outros medicamentos/vacinas

Consulte seu médico caso você ou o seu filho esteja tomando, tenha tomado recentemente ou possa tomar quaisquer outros medicamentos, ou caso tenha recebido qualquer outra vacina recentemente.

A vacina **BEXSERO®** pode ser administrada ao mesmo tempo com qualquer um dos seguintes componentes vacinais: difteria, tétano, coqueluche (pertussis), *Haemophilus influenzae* tipo B, pólio, hepatite B, pneumocócica, sarampo, caxumba, rubéola, catapora e meningite A, C, W e Y (**Menveo®**). Consulte seu médico para mais informações.

A administração concomitante da vacina **BEXSERO®** com outras vacinas, além das mencionadas acima, não foi estudada.

A administração concomitante de vacinas contendo pertussis de células inteiras com a vacina **BEXSERO®** não foi estudada e, portanto, não é recomendada.

Quando administrada juntamente com outras vacinas, a vacina **BEXSERO®** deve ser aplicada em local de injeção separado.

O médico poderá prescrever ao seu filho medicamentos que diminuam a febre no momento e após a administração da vacina **BEXSERO®**. Isso ajudará na diminuição de algumas reações adversas da vacina **BEXSERO®**.

Gravidez e amamentação

Antes de receber a vacina **BEXSERO®**, o médico deve ser informado caso você esteja grávida ou amamentando, com suspeita de gravidez ou planejando engravidar. O médico poderá ainda recomendar a administração da vacina **BEXSERO®** caso você esteja sob risco evidente de exposição à infecção meningocócica.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou amamentando sem a orientação do médico ou cirurgião-dentista.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir ou operar máquinas

A vacina **BXSERO®** tem influência nula ou insignificante na habilidade de dirigir e operar máquinas.

Entretanto, alguns efeitos mencionados na seção **QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?** podem afetar temporariamente a habilidade de dirigir ou operar máquinas.

Informações importantes sobre alguns dos componentes da vacina BXSERO®

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose; isso significa que é essencialmente livre de sódio.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Cuidados de armazenamento

Mantenha esta vacina fora do alcance das crianças.

Conservar o produto sob refrigeração (entre 2°C e 8°C). Não congelar. Não utilize a vacina caso tenha sido congelada. Proteger da luz.

Não use a vacina **BXSERO®** após a data de validade impressa na caixa. A data de validade refere-se ao último dia daquele mês.

A vacina **BXSERO®** tem validade de 36 meses.

Não descarte nenhum medicamento no esgoto ou lixo doméstico. Pergunte ao seu médico sobre como descartar os medicamentos que não serão mais utilizados. Estas medidas ajudarão a proteger o meio ambiente.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos

A vacina **BXSERO®** apresenta-se como uma suspensão líquida branca opalescente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

A dose recomendada da vacina **BXSERO®** é de 0,5 ml, administrada pelo médico ou outro profissional de saúde qualificado. A vacina deve ser injetada no músculo, geralmente na coxa em bebês, ou na parte superior do braço, em crianças, adolescentes e adultos.

Esta vacina não pode ser misturada com outras vacinas na mesma seringa para ser administrada.

A vacina **BXSERO®** não deve ser administrada por via intravascular, subcutânea ou intradérmica.

É importante seguir as instruções do médico para que você ou seu filho complete o esquema de vacinação.

Bebês de 2 meses a 5 meses de idade no momento da primeira dose

Deverá ser administrado a seu bebê um conjunto inicial de duas ou três doses (injeções) da vacina, seguidas de uma dose (injeção) adicional (reforço).

- Se forem administradas três doses iniciais, a primeira injeção não deve ser administrada antes dos 2 meses de idade; o intervalo entre as doses (injeções) deve ser de pelo menos 1 mês.

- Se forem administradas duas doses iniciais, a primeira injeção não deve ser administrada antes dos 3 meses de idade; o intervalo entre as doses (injeções) deve ser de pelo menos 2 meses.

- A dose de reforço será administrada entre os 12 e 15 meses de idade, após um intervalo de pelo menos 6 meses desde a última dose (injeção) do esquema inicial. Caso seja adiado, o reforço deve ser idealmente administrado até os 24 meses de idade.

Bebês de 6 meses a 11 meses de idade

Bebês de 6 meses a 11 meses de idade, devem receber duas doses da vacina, seguidas por uma injeção adicional (dose de reforço). O intervalo entre as doses deve ser de, pelo menos, 2 meses.

A dose de reforço será administrada no segundo ano de vida, após um intervalo de, pelo menos, 2 meses a partir da segunda dose.

Crianças de 12 meses a 23 meses de idade no momento da primeira dose

Crianças de 12 meses a 23 meses de idade devem receber duas doses da vacina seguida por uma injeção adicional (dose de reforço).

O intervalo entre cada dose deve ser de, pelo menos, 2 meses.

A dose de reforço deve ser administrada no intervalo de 12 a 23 meses da segunda injeção.

Crianças de 2 a 10 anos de idade no momento da primeira dose

Crianças de 2 a 10 anos de idade devem receber duas doses da vacina.

O intervalo entre cada dose deve ser de, pelo menos, 1 mês.

Seu filho pode receber uma dose adicional (reforço).

Adolescentes (a partir de 11 anos de idade) e adultos no momento da primeira dose

Adolescentes (a partir de 11 anos de idade) e adultos devem receber duas doses da vacina.

O intervalo entre cada dose deve ser de, pelo menos, 1 mês.

Você pode receber uma dose adicional (reforço).

Adultos acima de 50 anos de idade

Não há dados em adultos acima de 50 anos de idade.

Caso você tenha alguma dúvida adicional sobre a vacina **BEXSERO®**, consulte um profissional de saúde.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico ou do cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Assim como todas as vacinas, a vacina **BEXSERO®** pode causar reações adversas, embora nem todas as pessoas as apresentem.

Quando a vacina **BEXSERO®** é administrada a você ou ao seu filho, as reações adversas mais comuns (aquelas que podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas) que você ou seu filho pode apresentar (relatadas em todas as faixas etárias) são:

- dor/sensibilidade no local da injeção, vermelhidão da pele no local da injeção, inchaço da pele no local da injeção, enrijecimento da pele no local da injeção.

As seguintes reações adversas também podem ocorrer após a administração desta vacina.

Bebês e crianças (até 10 anos de idade)

Muito comuns (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- febre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$);
- perda de apetite;

- sensibilidade no local da injeção (incluindo sensibilidade severa no local da injeção, resultando em choro quando o membro que recebeu a injeção é manipulado);
- dor nas articulações;
- erupção cutânea (em crianças de 12 a 23 meses de idade) (incomum após a dose de reforço);
- sonolência;
- irritabilidade;
- choro incomum;
- vômito (incomum após a dose de reforço);
- diarreia;
- dor de cabeça.

Comuns (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- erupção cutânea (em bebês e crianças de 2 a 10 anos de idade).

Incomuns (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- febre alta ($\geq 40^{\circ}\text{C}$);
- convulsões (incluindo convulsão febril);
- pele seca;
- palidez (rara após a dose de reforço).

Raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas)

- doença de Kawasaki, que pode incluir sintomas como febre que dura mais de cinco dias, associada à erupção cutânea no tronco e, às vezes, seguida por descamação da pele das mãos e dedos, gânglios inchados no pescoço, olhos, lábios, garganta e língua vermelhos;
- erupção cutânea com coceira, erupção cutânea.

Adolescentes (a partir de 11 anos de idade) e adultos

Muito comuns (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- dor no local da injeção, resultando na incapacidade de realizar atividades normais do dia a dia;
- músculos e articulações doloridas;
- náusea;
- indisposição generalizada;
- dor de cabeça.

Consulte seu médico caso qualquer um dos eventos adversos observados se torne grave.

As reações adversas que foram relatadas durante a comercialização incluem:

Reações alérgicas que podem incluir inchaço severo dos lábios, boca, garganta (que pode causar dificuldade ao engolir), dificuldade ao respirar com chiado ou tosse, erupção cutânea, perda da consciência e pressão arterial muito baixa; colapso (início súbito de flacidez muscular), menos apto a responder que o habitual ou falta de consciência e palidez ou coloração azulada da pele em crianças pequenas; sensação de desmaio ou desmaio; *rash* cutâneo (adolescentes a partir de 11 anos de idade e adultos); febre (adolescentes a partir de 11 anos de idade e adultos); reações no local da injeção (incluindo inchaço extenso do membro vacinado, bolhas no local ou ao redor do local da injeção e nódulo no local da injeção que pode persistir por mais de um mês).

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

A experiência de superdose é limitada. Em caso de superdose, recomenda-se monitoramento das funções vitais e possível tratamento sintomático.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

Reg. MS 1.0107.0321

Farm. Resp.: Monique Lellis de Freitas
CRF-RJ N° 11641

Fabricado por:
GSK Vaccines S.r.L
Bellaria-Rosia, 53018
Sovicille - (Siena)
Itália

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**
Estrada dos Bandeirantes, 8.464 – Rio de Janeiro – RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



L1425_bexsero_susp_inj_GDS012

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 26/05/2020.