



Bexsero[®]
Suspensão Injetável
0,5 mL



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Bexsero

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 nas seguintes apresentações:

- Embalagem contendo 01 ou 10 seringas preenchidas, 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	

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

² Adsorvida 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 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

Efetividade clínica

A eficácia da vacina **BEXSERO®** não foi diretamente 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**). A amplitude da resposta imunológica da vacina foi demonstrada utilizando o complemento endógeno hSBA (enc-hSBA), contra um amplo painel de 110 cepas diversas de *Neisseria meningitidis* do sorogrupo B (ver item “Amplitude da resposta imunológica”). A efetividade e o impacto da vacina foram demonstrados em vida real (vide item Dados gerados em vida real).

Dados gerados através de estudos clínicos

Amplitude da resposta imunológica

Em um estudo clínico, a amplitude da resposta imunológica da vacina **BEXSERO®** foi medida através de um ensaio bactericida utilizando o complemento intrínseco presente no soro de cada receptor da vacina (complemento endógeno hSBA, enc-hSBA). Esse ensaio captura o efeito bactericida das respostas combinadas de anticorpos desencadeadas por todos os antígenos da vacina meningocócica do sorogrupo B e permite a avaliação da proteção versus um amplo painel de 110 cepas diversas de *Neisseria meningitidis* sorogrupo B causadoras da doença. Esse painel representa aproximadamente 89% das cepas isoladas de MenB circulando mundialmente entre 2000 e 2018, variando de 87% para isolados europeus a ≥ 90% dos isolados no Canadá, Estados Unidos e Austrália. Além disso, o painel incluiu cepas com perfil genético comparável ao dos aglomerados hipervirulentos frequentemente associados a surtos da doença e epidemias.

A amplitude da resposta imunológica de **BEXSERO®** foi avaliada em um estudo de fase 3, randomizado, controlado, cego para o observador em indivíduos com idades de 10 a 25 anos randomizados para receber 2 (duas) doses de **BEXSERO®** utilizando um esquema de 0 e 2 meses (n=839), ou um esquema de 0 e 6 meses (n=815), ou uma única dose da vacina meningocócica ACWY da GSK como controle (n=172), um mês após a última dose administrada.

A amplitude da resposta imunológica baseada em teste da vacina, suportada pela razão entre as porcentagens de amostras sem atividade bactericida contra o painel de 110 cepas da doença meningocócica invasiva causada pela *Neisseria meningitidis* grupo B em participantes que receberam 1 (uma) dose da vacina meningocócica ACWY da GSK, é apresentada na Tabela 1.

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Bexsero

Tabela 1. Amplitude da resposta imunológica da vacina (com base em testes) após duas doses de BEXSERO® administradas com 2 ou 6 meses de intervalo em participantes com idades entre 10 e 25 anos

Grupo	Número de amostras	Número de amostras sem atividade bactericida sérica	% de amostras sem atividade bactericida sérica	RR (97,5% IC)	Amplitude da resposta imunológica da vacina* (97,5% IC)
BEXSERO® 0, 2 meses	27569	4648	17	0.21 (0.20-0.23)	79 (77**-80)
Vacina meningocócica ACWY da GSK	4374	3456	79		
BEXSERO® 0,6 meses	26142	3777	14	0.18 (0.17-0.20)	82 (80**-83)
Vacina meningocócica ACWY da GSK	4374	3456	79		

Estudo V72_72

Abreviações: IC: Intervalo de confiança, RR: Risco relativo

*A amplitude da resposta imunológica da vacina é definida como $1 - RR = (1 - \text{porcentagem de amostras sem atividade bactericida sérica medida por enc-hSBA no grupo BEXSERO®} / \text{porcentagem de amostras sem atividade bactericida sérica no grupo vacina meningocócica ACWY da GSK}) \times 100\%$.

**Critério pré-especificado atendido.

A amplitude da resposta imunológica da vacina baseada na resposta avalia as percentagens de participantes cujo soro é capaz de matar $\geq 70\%$ das cepas testadas. Um mês após a segunda dose, a amplitude da resposta imunológica baseada na resposta em participantes que receberam duas doses de BEXSERO® com 2 meses de intervalo foi de 85% (97,5% IC: 82%-88%) e 90% (IC 97,5%: 87%-92). %) naqueles que receberam doses com intervalo de 6 meses.

O critério de sucesso predefinido (limite inferior do IC bilateral de 97,5% para amplitude da resposta imunológica da vacina $>65\%$) foi cumprido para ambos os parâmetros de avaliação com ambos os esquemas de dosagem.

Dados gerados em vida real

Efetividade da vacina

Um estudo de caso-controle pareado para a prevenção da doença meningocócica invasiva foi realizado com BEXSERO® em Portugal, entre outubro de 2014 e março de 2019, em lactentes, crianças e adolescentes até 18 anos de idade. O estudo mostrou uma efetividade da vacina estatisticamente significativa de 79% [razão de probabilidade de 0,21 (IC 95%: 0,08 0,55)] contra a doença meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* do grupo B em indivíduos totalmente vacinados para a idade com base nas recomendações da Sociedade Portuguesa de Pediatria.

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. A resposta imune de BEXSERO® foi avaliada medindo a produção de anticorpos bactericidas contra cada um dos antígenos da vacina, utilizando o ensaio de atividade bactericida sérica (SBA) com soro humano como fonte de complemento exógeno (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 2) e um mês após a vacinação de reforço (vide Tabela 3). Em um estudo de extensão, a persistência da resposta imune foi avaliada um ano após a dose de reforço (vide Tabela 3). 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 4). 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 4).

Imunogenicidade em lactentes de 2 a 5 meses de idade

Vacinação primária com três 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 2. 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 2. 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

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Bexsero

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 3. A persistência da resposta imune um ano após a dose de reforço também é apresentada na Tabela 3.

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

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Bexsero

	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 da 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 4. 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 4.

Tabela 4. 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

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Bexsero

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 5, 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 5).

Tabela 5. 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 soropositivos 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 6 e 7. 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 Tabelas 6 e 8).

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 6. 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 1a dose	N=677	N=342	N=112	-	-
	% soropositivo* (IC a 95%)	94% (92-96)	92% (88-94)	92% (85-96)	-	-
	hSBA GMT** (IC a 95%)	60 (53-69)	52 (43-63)	46 (33-63)	-	-
	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)

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Bexsero

	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 1a dose	N=677	N=342	N=111	-	-
	% soropositivo* (IC a 95%)	97% (95-98)	96% (94-98)	97% (92-99)	-	-
	hSBA GMT (IC a 95%)	73 (64-82)	69 (58-82)	81 (61-109)	-	-
	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 1a dose	N=677	N=342	N=111	-	-
	% soropositivo* (IC a 95%)	94% (92-96)	92% (88-94)	90% (83-95)	-	-
	hSBA GMT (IC a 95%)	49 (43-55)	40 (33-47)	42 (31-56)	-	-
	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 7. 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 7. 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)

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Bexsero

	% 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 1:4	N=212 100% (98-100)	N=109 100% (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=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)
		título pré-vacinação ≥ 1:4	N=212 96% (93-98)	N=109 95% (90-98)	N=22 95% (77-100)
	% 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 ≥ 1:4	N=226 100% (98-100)	N=123 100% (97-100)	N=36 100% (90-100)
PorA P1.4	% 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 1:4	N=211 81% (75-86)	N=111 77% (68-84)	N=22 82% (60-95)
	% 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 ≥ 1:4	N=44 100% (92-100)	N=37 100% (91-100)	-
NHBA	% 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 ≥ 1:4	N=44 30% (17-45)	N=37 19% (8-35)	-

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

Tabela 8. 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)

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Bexsero

Antígeno		Meses 0, 1	Meses 0, 2
	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.

Impacto da vacinação na incidência da doença

A vacina **BEXSERO**® foi introduzida no programa nacional de imunização (NIP) do Reino Unido em Setembro de 2015 usando um esquema de 2 doses em lactentes (aos 2 e aos 4 meses de idade) seguido por uma dose de reforço (aos 12 meses de idade). Neste contexto, o Public Health England conduziu um estudo observacional de 3 anos em nível nacional, cobrindo toda a coorte de nascimentos.

Após três anos do programa, foi observada uma redução estatisticamente significativa de 75% [razão da taxa de incidência 0,25 (95% IC: 0,19;0,36)] dos casos de doença meningocócica invasiva do grupo B em lactentes elegíveis à vacinação, independentemente da situação vacinal dos bebês ou da cobertura prevista da cepa meningocócica grupo B.

O Public Health England também estimou o impacto direto de **BEXSERO**® na doença meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* do grupo W em coortes de nascimento totalmente elegíveis para **BEXSERO**®. Nos quatro anos de setembro de 2015 a agosto de 2019, foi observada uma redução estatisticamente significativa de 69% [razão da taxa de incidência 0,31 (IC 95% 0,20 0,67)] nos casos de doença meningocócica invasiva do grupo W, além da proteção indireta (rebanho) fornecida por uma vacina meningocócica ACWY existente no programa de vacinação em adolescentes.

No sul da Austrália, os dados de impacto da vacinação foram gerados a partir de um estudo em larga escala realizado entre janeiro de 2017 e junho de 2019 em estudantes do ensino médio de 16 a 19 anos de idade. Os participantes receberam duas doses de **BEXSERO**® com um intervalo de um a três meses. Uma redução estatisticamente significativa de 71% (IC 95%: 15 90) nos casos de doença meningocócica invasiva do grupo B foi observada nos dois anos de julho de 2017 a junho de 2019.

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.

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Bexsero

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. Os anticorpos bactericidas contra estas cepas foram medidos pelo Ensaio Bactericida Sérico, utilizando soro humano como fonte de complemento (hSBA). O Sistema de Tipagem de Antígenos Meningocócicos - Meningococcal Antigen Typing System (MATS), foi desenvolvido para relacionar os perfis antígenicos de diferentes cepas de bactérias meningocócicas do grupo B com a capacidade de eliminação das cepas através do Ensaio de Anticorpos Bactericidas Séricos, utilizando 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 não grave, como resfriado, não deve resultar no adiamento da vacinação.

A vacina não deve ser injetada pelas vias intravascular, subcutânea ou intradérmica.

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)

A resposta imunológica à vacina pode ser alterada se o paciente estiver sob tratamento imunossupressor.

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.

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Bexsero

Indivíduos com certas deficiências 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 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.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

Categoria de risco na gravidez: B.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do 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 48 meses.

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Bexsero

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 butílica e com tampa protetora de borracha.

A tampa protetora e o êmbolo de borracha da seringa preenchida não são feitos de látex de borracha natural.

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 9: Resumo da posologia

Faixa etária na primeira dose	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}
	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 ^{**d}
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.

* A segurança e eficácia de **BEXSERO**[®] em adultos acima de 50 anos de idade não foram ainda estabelecidas.

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

Não estão disponíveis dados suficientes sobre a segurança e eficácia do uso de **BEXSERO**[®] e outras vacinas meningocócicas do grupo B de forma intercambiável para completar o esquema de vacinação. Portanto, recomenda-se que os indivíduos que receberam uma primeira dose de **BEXSERO**[®] completem o esquema de vacinação com **BEXSERO**[®].

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 intravascular, subcutânea ou intradérmica, e não deve ser misturada com outras vacinas na mesma seringa.

Para administração de **BEXSERO**[®] é necessária a aquisição de 1 agulha.

A agulha deve ser adquirida em conformidade com as diretrizes do Manual de normas e procedimentos para vacinação emitido pelo Ministério da Saúde.

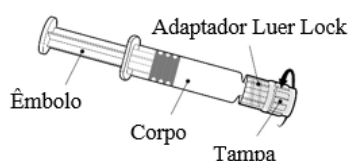
Precauções especiais para descarte e outros manuseios

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.

Instruções para uso da seringa preenchida

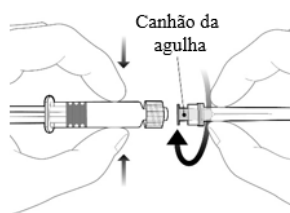


Segure a seringa pelo corpo, não pelo êmbolo.

Remova a tampa da seringa girando-a no sentido anti-horário.

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Bexsero



Para conectar a agulha à seringa, conecte o canhão da agulha ao adaptador Luer Lock e gire um quarto de volta no sentido horário até travar.

Não puxe o êmbolo da seringa de forma que este desconecte do corpo. Caso isso aconteça, não administre a vacina.

Descarte

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. A segurança de **BEXSERO**[®] foi adicionalmente avaliada em um estudo randomizado, controlado, cego para o observador realizado com 1803 participantes (de 10 a 25 anos de idade) que receberam pelo menos 1 (uma) dose de **BEXSERO**[®].

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



Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Bexsero

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 sangue e do sistema linfático: linfadenopatia

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 pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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

Registro: 1.0107.0321

Produzido por:

GSK Vaccines S.r.l.

Bellaria-Rosia, 53018, Sovicille, Itália

Importado e Registrado por: GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

OU

MINISTÉRIO DA SAÚDE

USO SOB PRESCRIÇÃO

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO



L2269_bexsero_sus_inj_GDS019

Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
20/05/2016	1785554/16-3	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	16/03/2016	1385680/16-4	- 1528 – PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de Produto Novo	09/05/2016	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD INC X 0,5 ML
16/06/2016	1935532/16-7	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/06/2016	1935532/16-7	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/06/2016	3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 9. Reações Adversas 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais males este medicamento pode me causar?	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD INC X 0,5 ML
29/06/2016	2002469/16-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/06/2016	2002469/16-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/06/2016	5. Advertências e precauções	VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD INC X 0,5 ML
13/02/2017	0243818/17-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/02/2017	0243818/17-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/02/2017	III. Dizeres Legais	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD INC X 0,5 ML
04/04/2017	0537695/17-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/04/2017	0537695/17-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/04/2017	9. Reações Adversas 8. Quais males este medicamento pode me causar?	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD INC X 0,5 ML
04/10/2017	2075665/17-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/08/2017	1784756/17-7	10408 - PRODUTO BIOLÓGICO – Ampliação do prazo de validade do produto terminado	18/09/2017	7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento 5. Onde, Como e Por Quanto Tempo Posso Guardar Este Medicamento?	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD INC X 0,5 ML
14/09/2018	0898546/18-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/09/2018	0898546/18-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/09/2018	5. Advertências e precauções 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD INC X 0,5 ML
29/11/2018	1128371/18-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/09/2018	1128371/18-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/09/2018	5. Advertências e precauções 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD INC X 0,5 ML

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
02/04/2018	0297485/19-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/08/2017	1803007/17-6	1532 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia	01/04/2018	2. Resultados de Eficácia 3. Características Farmacológicas 5. Advertências e Precauções 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD INC X 0,5 ML
03/06/2019	0493922/19-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/06/2019	0493922/19-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/06/2019	6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD INC X 0,5 ML
01/07/2019	0575770/19-3	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/07/2019	0575770/19-3	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/07/2019	2. Resultados de Eficácia	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD INC X 0,5 ML
13/02/2020	0454387/20-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/02/2020	0454387/20-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/02/2020	9. Reações adversas 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
26/05/2020	1659472/20-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/03/2020	0750501/20-9	7115 -AFE/AE - ALTERAÇÃO - RESPONSÁVEL TÉCNICO (AUTOMÁTICO)	12/03/2020	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
			13/09/2019	2182761/19-3	1532- PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia	27/04/2020	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES		
			30/07/2019	1913344/19-8	1692 - PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação de Uso	04/05/2020	III – DIZERES LEGAIS		

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
11/02/2021	0564072/21-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	9. Reações Adversas	VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
27/07/2021	2924239/21-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/07/2021	Não se aplica	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/07/2021	9. Reações adversas 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
16/12/2021	7267638/21-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/05/2020	1728230/20-6	1532 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de Posologia	22/11/2021	<u>Bula do profissional</u> 2. Resultados de Eficácia 5. Advertência e Precauções 8. Posologia e Modo de Usar <u>Bula do paciente</u> 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento?	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
15/09/2022	4698600/22-7	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/09/2022	4698600/22-7	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/09/2022	<u>Bula do profissional</u> 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS III – DIZERES LEGAIS <u>Bula do paciente</u> 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? III – DIZERES LEGAIS	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
16/10/2023	1103103/23-7	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/12/2022	5046653/22-4	11956 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 66. Modificação na embalagem primária (por exemplo, novo revestimento, tampa, tipo de vidro)	31/07/2023	Bula do profissional I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO: APRESENTAÇÃO & COMPOSIÇÃO 5. ADVERTÊNCIAS E PREUCAÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR III- DIREZES LEGAIS	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
			11/04/2023	0360391/23-1	11973 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 80. Exclusão ou alteração de informações de segurança	18/09/2023			
			13/09/2022	4687850/22-5	11958 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado - Moderada	18/09/2023	Bula do paciente I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO: APRESENTAÇÃO & COMPOSIÇÃO 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? III- DIREZES LEGAIS		
31/01/2024	0123024/24-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--	--	--	--	Bula do profissional 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
18/09/2024	1282065/24-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--	--	--	--	<u>Bula do profissional</u> 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES <u>Bula do paciente</u> 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
17/09/2025	1231357/25-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--	--	--	--	<u>Bula do profissional</u> 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR III – DIZERES LEGAIS <u>Bula do paciente</u> 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? III – DIZERES LEGAIS	VP e VPS	SUS INJ CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML
04/02/2026	NA	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--	--	--	--	<u>Bula do profissional</u> APRESENTAÇÕES III – DIZERES LEGAIS <u>Bula do paciente</u> APRESENTAÇÕES III – DIZERES LEGAIS	VP e VPS	SUS INJ CT 10 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML