

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bexsero süstesuspensioon süstlis

B-grupi meningokoki vaktsiin (rDNA, komponent, adsorbeeritud)

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks annus (0,5 ml) sisaldab:

rekombinantne B-grupi <i>Neisseria meningitidis</i> 'e NHBA-fusioonvalk ^{1,2,3}	50 mikrogrammi
rekombinantne B-grupi <i>Neisseria meningitidis</i> 'e NadA-valk ^{1,2,3}	50 mikrogrammi
rekombinantne B-grupi <i>Neisseria meningitidis</i> 'e fHbp-fusioonvalk ^{1,2,3}	50 mikrogrammi
välismembraani vesiikulid (OMV, outer membrane vesicles) B-grupi <i>Neisseria meningitidis</i> 'e tüvest NZ98/254, mõõdetuna poriini (PorA P1,4) sisaldavate valkude koguhulgana ²	25 mikrogrammi

¹ toodetud *E. coli* rakkudes rekombinantse DNA-tehnoloogiaga

² adsorbeeritud alumiiniumhüdroksiidile (0,5 mg Al³⁺)

³ NHBA (Neisseria hepariini siduv antigeen), NadA (neisseriaalne adhesiin A), fHbp (faktor H-d siduv valk)

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstesuspensioon.

Valge poolläbipaistev vedel suspensioon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Bexsero on näidustatud 2 kuuste ja vanemate isikute aktiivseks immuniseerimiseks invasiivse meningokokilise haiguse vastu, mida põhjustab B-grupi *Neisseria meningitidis*. Vaktsineerimisel tuleb arvestada invasiivse haiguse mõju erinevatele vanuserühmadele ja B-grupi tüve antigeeni epidemioloogilist varieerumist erinevates geograafilistes piirkondades. Teavet teatud B-grupi tüvede vastu kaitsmise kohta vt lõik 5.1. Seda vaktsiini tuleks kasutada vastavalt ametlikele soovitudele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Tabel 1. Annustamise kokkuvõte

Vanuserühm	Esmane immuniseerimine	Esmaste annuste vahelised intervallid	Revaktsineerimine
2-kuused kuni 5-kuused imikud	Kolm 0,5 ml annust, esimene annus manustada 2-kuu vanuselt ^a	Mitte vähem kui 1 kuu	Jah, üks annus vanusevahemikus 12...15 kuud ^{b,c}
Vaktsineerimata 6-kuused kuni 11-kuused imikud	Kaks 0,5 ml annust	Mitte vähem kui 2 kuud	Jah, üks annus teisel eluaastal, kusjuures esmase vaktsineerimise ja kordusannuse vahele peaks jääma vähemalt 2 kuud ^c
Vaktsineerimata 12-kuused kuni 23-kuused lapsed	Kaks 0,5 ml annust	Mitte vähem kui 2 kuud	Jah, üks annus, kusjuures esmase vaktsineerimise ja kordusannuse vahele peaks jääma 12...23 kuud ^c
2-aastased kuni 10-aastased lapsed	Kaks 0,5 ml annust	Mitte vähem kui 2 kuud	Vajadus pole tõestatud ^d
Noorukid (alates 11-aastased) ja täiskasvanud	Kaks 0,5 ml annust	Mitte vähem kui 1 kuu	Vajadus pole tõestatud ^d

^a Esimene annus tuleks manustada 2 kuu vanuselt. Bexsero ohutus ja efektiivsus alla 8-nädalastel imikutel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

^b Hilinemise korral ei tohi kordusannust manustada hiljem kui 24 kuu pärast.

^c Vt lõik 5.1. Vajadust ja ajagraafikut täiendavate kordusannuste järele pole veel tõestatud.

^d Vt lõik 5.1.

* Üle 50-aastastel täiskasvanutel kasutamise kohta andmed puuduvad.

Manustamisviis

Vaktsiini manustatakse sügava intramuskulaarse süstina eelistatult reie anterolateraalsesse piirkonda imikutel või õlavarre deltalihasse piirkonda vanematel isikutel.

Mitme vaktsiini samaaegsel manustamisel tuleb neid süstida erinevate süsteukohtade kaudu.

Vaktsiini ei tohi süstida intravenoosselt, subkutaanselt või intradermaalselt ning segada samas süstlas teiste vaktsiinidega.

Vaktsiini käsitlemise juhiseid enne manustamist vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Nagu ka teiste vaktsiinide korral, tuleks Bexsero manustamine edasi lükata isikute puhul, kes põevad tõsist febrilset haigust. Samas ei pea mõne väiksema infektsiooni, näiteks külmetuse korral vaktsineerimist edasi lükkama.

Ärge süstige vaktsiini intravaskulaarselt.

Nagu kõikide süstitavate vaktsiinide puhul, peaks sobilik meditsiiniline ravi ja järelvalve alati vabalt kättesaadav olema, juhaks kui vaktsiini manustamise järel peaks tekkima anafülaktiline reaktsioon.

Vaktsineerimisega seoses võivad esineda psühhogeensete reaktsioonidena nõelaga süstimisele ärevusega seotud reaktsioonid, sh vasovagaalsed reaktsioonid (sünkoop), hüperventilatsioon või stressiga seotud reaktsioonid (vt lõik 4.8). Oluline on rakendada meetmeid minestamisest põhjustatud

vigastuste vältimiseks. Seda vaktsiini ei tohi manustada isikutele, kellel esineb trombotsütopeenia või muu vere hüübimise häire, mille puhul on intramuskulaarne süst vastunäidustatud, välja arvatud juhul kui võimalik kasu kaalub üles manustamisega seotud riski.

Nagu kõikide vaktsiinide puhul, ei pruugi Bexseroga vaksineerimine kõiki vaksineerituid kaitsta. Bexsero ei anna eeldatavasti kaitset kõikide liikvel olevate B-grupi meningokoki tüvede vastu (vt lõik 5.1).

Nagu paljude vaktsiinide puhul, peaksid tervishoiutöötajad teadma, et imikutel ja lastel (alla 2-aastastel) võib vaksineerimise järel kehatemperatuur tõusta. Antipüreetikumide profülaktiline manustamine vaksineerimise ajal ja vahetult pärast seda võib vähendada vaksineerimisjärgsete febrilsete reaktsioonide esinemist ja intensiivsust. Antipüreetikumide manustamisel imikutele ja lastele (alla 2-aastastele) tuleb järgida kohalikke juhiseid.

Immunosupressiivse ravi või geneetilise häire tõttu või teistel põhjustel halvenenud immuunreaktsiooniga isikutel võib väheneda antikehade vastus aktiivsele immuniseerimisele. Immunogeensuse andmed on saadud komplemendi puudulikkuse, aspleenia või põrna düsfunktsiooniga isikute kohta (vt lõik 5.1).

Bexsero kasutamise kohta üle 50-aastastel andmed puuduvad ja krooniliste meditsiiniliste seisunditega patsientidel on andmed piiratud.

Väga enneaegsete imikute (sündinud ≤ 28 . rasedusnädalal) ja eriti nende imikute esmasel immuniseerimisel, kelle hingamisteed on olnud välja arenemata, tuleks arvesse võtta võimalikku apnoe tekkimise riski ja hingamise jälgimise vajadust 48–72 tunni jooksul. Kuna vaksineerimisest saadav kasu on selles imikute rühmas suur, ei tohiks vaksineerimisest loobuda ega seda edasi lükata.

Süstlaotsa kork võib sisaldada looduslikku kummilateksit. Kuigi allergiliste reaktsioonide tekkeoht on väga väike, peaksid tervishoiutöötajad kaaluma riski-kasu suhet enne vaktsiini manustamist isikutele, kes on teadaolevalt lateksi suhtes ülitundlikud.

Varajases tootmisprotsessis kasutatakse kanamütsiini ning see eemaldatakse tootmise hilisemates etappides. Võimalik kanamütsiinitase valmis vaktsiinis jääb alla 0,01 mikrogrammi annuse kohta. Bexsero ohutu kasutus kanamütsiini suhtes tundlikel isikutel ei ole kindlaks määratud.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kasutamine koos teiste vaktsiinidega

Bexserot võib manustada samaaegselt järgmiste vaktsiini antigeenidega kas monovalentsena või kombineeritud vaktsiinina: difteeria, tetanus, atsellulaarne läkaköha, B-tüüpi *Haemophilus influenzae*, inaktiveeritud poliomüeliit, B-hepatiit, seitsmevalentne konjugeeritud pneumokokk, leetrid, mumps, punetised, tuulerõuged ja C-grupi meningokoki-CRM konjugaat.

Kliinilised uuringud näitasid, et Bexsero samaaegne manustamine ei mõjutanud tavapäraste vaktsiinide immuunvastust võrreldes tavapäraste vaktsiinide eraldi manustamise korral tekkinud samaväärsete antikehade vastusmääraga. Uuringutes täheldati 2. tüüpi inaktiveeritud polioviruse ja konjugeeritud pneumokoki serotüübi 6B suhtes ebaühtlasi tulemusi, samuti võis märgata madalamaid antikeha tiitreid läkaköha pertaktiini antigeeni suhtes, kuid need andmed ei viita kliiniliselt olulisele häirele.

Kuna Bexsero samaaegsel manustamisel koos ülalmainitud vaktsiinidega suurenes risk palaviku esinemise, süstekoha helluse, söömisharjumuste muutuste ja ärrituvuse tekkeks, võib vajadusel kaaluda eraldi manustamist. Paratsetamooli profülaktiline kasutamine vähendab palaviku esinemist ja tõsidust, mõjutamata sealjuures Bexsero või tavapäraste vaktsiinide immunogeensust. Peale paratsetamooli, ei ole teiste antipüreetikumide mõju immuunreaktsioonile uuritud.

Bexsero manustamist koos vaktsiinidega, mida pole eespool mainitud, ei ole uuritud.

Muude vaktsiinidega samaaegsel süstimisel tuleb Bexserot manustada teiste süstekohtade kaudu (vt lõik 4.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Andmed vaktsiini kasutamise kohta raseduse korral on ebapiisavad.

Võimalik oht rasedatele pole teada. Sellele vaatamata ei peaks vaktsineerimisest loobuma, kui on selge oht puutuda kokku meningokokist põhjustatud infektsiooniga.

Emaste küülikutega tehtud uuringus, milles manustati küülikutele Bexserot umbes 10-kordse inimannuse ulatuses vastavalt kehakaalule, ei leitud tõendeid vaktsiini toksilisuse kohta ema või loote suhtes ning mõju kohta rasedusele, ema käitumisele ja fertiilsusele või vastündinu sünnijärgsele arengule.

Imetamine

Andmed vaktsiini ohutuse kohta naistele ja nende lastele imetamise ajal on puudulikud. Otsust vaktsineerida imetamise ajal, tuleb kaaluda arvestades võimalikku riski-kasu suhet.

Vaktsineeritud emastel küülikutel ja nende poegadel ei täheldatud 29 imetamispäeva jooksul ühtki kõrvaltoimet. Enne imetamist vaktsineeritud emastel loomadel oli Bexsero immunogeenne ja nende poegadel tuvastati antikehad, kuid antikehade tasemeid piimas ei määratud.

Fertiilsus

Andmed toime kohta inimeste fertiilsusele puuduvad.

Loomkatsetes ei täheldatud mõju emaste loomade fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Bexserol ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

Samas võivad mõned lõigus 4.8 „Kõrvaltoimed” nimetatud kõrvaltoimed ajutiselt mõjutada autojuhtimise või masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Bexsero ohutust hinnati 14 uuringus, millest 10 olid randomiseeritud kontrollitud kliinilised uuringud, kus osales 8776 katsealust (vanuses alates 2. elukuust), kellele manustati vähemalt üks annus Bexserot. Bexseroga vaktsineeritute 5849 olid imikud ja lapsed (alla 2-aastased), 250 olid lapsed (2...10-aastased) ning 2677 olid noorukid ja täiskasvanud. 3285-le katsealusele, kellele manustati imikuna esmase immuniseerimise käigus Bexsero vaktsiini, süstiti teisel eluaastal kordusannus. Järgnevas uuringus hinnati ka Bexserot saanud 207 lapse andmeid.

Imikute ja laste (alla 2-aastaste) puhul osutusid kliinilistes uuringutes kõige sagedamini täheldatud paikseteks ja süsteemseteks kõrvaltoimeteks süstekoha hellus ja erütem, palavik ja ärritus.

Imikutega, keda vaktsineeriti 2., 4. ja 6. elukuul, teostatud kliinilistes uuringutes esines palavikku ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) 69%-l kuni 79%-l katsealustest siis, kui Bexserot manustati koos tavapäraste vaktsiinidega (mis sisaldasid järgmisi antigene: seitsmevalentne konjugeeritud pneumokokk, difteeria, teetanus, atsellulaarne läkaköha, B-hepatiit, inaktiveeritud poliomüeliit ja B-tüüpi *Haemophilus influenzae*), võrreldes 44% kuni 59% katsealustega, kellele manustati tavapäraseid vaktsiine eraldi. Samuti teatati, et imikute puhul, kellele manustati Bexserot samaaegselt tavapäraste vaktsiinidega, kasutati rohkem

antipüreetikumete. Kui Bexserot manustati üksinda, esines palavikku sama sagedasti kui kliinilistes uuringutes manustatud tavapärase imikuvaktsiinide puhul. Kui palavik tekkis, siis võis üldiselt selle kulgu ette ennustada ning suuremal osal juhtudest kadus palavik päev pärast vaktsineerimist.

Noorukite ja täiskasvanute puhul osutusid kõige sagedamini täheldatud paikseteks ja süsteemseteks kõrvaltoimeteks valu süstekohas, halb enesetunne ja peavalu.

Järgmiste vaktsiiniannuste manustamisel ei täheldatud kõrvaltoimete ägenemist või esinemissageduse suurenemist.

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis on esinemissageduse kaupa toodud kõrvaltoimed (pärast esmast immuniseerimist või kordusannuse manustamist), mida peetakse vähemalt potentsiaalselt vaktsineerimisega seotuks.

Sagedused on määratletud järgmiselt.

Väga sage:	($\geq 1/10$)
Sage:	($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)
Aeg-ajalt:	($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)
Harv:	($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)
Väga harv:	($< 1/10\ 000$)
Teadmata:	(ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Kõrvaltoimed on esitatud igas sagedusrühmas tõsiduse vähenemise järjekorras.

Lisaks kliiniliste uuringute käigus teavitatud kõrvaltoimetele on allpool toodud Bexsero kõrvaltoimed, millest on üle maailma vabatahtlikult teavitatud pärast vaktsiini turuletoomist. Kuna nendest kõrvaltoimetest on teavitatud vabatahtlikult ja populatsiooni suurus ei ole nendel juhtudel kindlaks määratud, ei ole alati võimalik esinemissagedust täpselt hinnata, seetõttu on need kõrvaltoimed loetletud teadmata esinemissagedusega.

Imikud ja lapsed (kuni 10-aastased)

Immuunsüsteemi häired

Teadmata: allergilised reaktsioonid (sh anafülaktilised reaktsioonid)

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga sage: söömishäired

Närvisüsteemi häired

Väga sage: unisus, ebatavaline nutmine, peavalu

Aeg-ajalt: krampid (sh palavikukrampid)

Teadmata: hüpotoonilis-hüperaktiivne episood

Vaskulaarsed häired

Aeg-ajalt: kahvatus (pärast revaktsineerimist esineb harva)

Harv: Kawasaki sündroom

Seedetrakti häired

Väga sage: kõhulahtisus, oksendamine (pärast revaktsineerimist esineb aeg-ajalt)

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga sage: lööve (12...23-kuustel lastel) (pärast revaktsineerimist esineb aeg-ajalt)

Sage: lööve (imikutel ja 2...10-aastastel lastel)

Aeg-ajalt: ekseem

Harv: urtikaaria

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Väga sage: artralgia

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: palavik ($\geq 38\text{ °C}$), süstekoha hellus (sh tõsine süstekoha hellus, mille tagajärjel hakkab laps nutma, kui süsti saanud jäset liigutada), süstekoha erüteem, süstekoha paistetus, süstekoha kõvaks muutumine, ärrituvus

Aeg-ajalt: palavik ($\geq 40\text{ °C}$)

Teadmata: süstekoha reaktsioonid (sealhulgas vaksineerimiseks kasutatud jäsme laialdane turse, villid süstekohas või selle ümbruses ning sõlme teke süstekohas, mis võib püsida kauem kui üks kuu).

Noorukid (alates 11-aastased) ja täiskasvanud

Immuunsüsteemi häired

Teadmata: allergilised reaktsioonid (sh anafülaktilised reaktsioonid)

Närvisüsteemi häired

Väga sage: peavalu

Teadmata: sünnikoop või vasovagaalne reaktsioon süstile

Seedetrakti häired

Väga sage: iiveldus

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Väga sage: müalgia, artralgia

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: valu süstekohas (sh tõsine süstekoha valu, mis takistab igapäevaste toimingute tegemist), süstekoha paistetus, süstekoha kõvaks muutumine, süstekoha erüteem, halb enesetunne

Teadmata: palavik, süstekoha reaktsioonid (sealhulgas vaksineerimiseks kasutatud jäsme laialdane turse, villid süstekohas või selle ümbruses ning sõlme teke süstekohas, mis võib püsida kauem kui üks kuu).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Teave üleannustamise kohta on piiratud. Üleannustamise korral on soovitatav jälgida elulisi funktsioone ja ravida võimalikke sümptomeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: meningokoki vaktsiin, ATC-kood: J07AH09

Toimemehhanism

Bexseroga immuniseerimisel stimuleeritakse bakteritsiidsete antikehade tootmist, mis tunnevad ära vaktsiini antigeenid NHBA, NadA, fHbp ja PorA P1,4 (OMV komponendis olev immunodominantne antigeen) ning tagavad eeldatavasti kaitse invasiivse meningokokilise haiguse (IMD, Invasive Meningococcal Disease) eest. Kuna nende antigeenide avaldumine erinevates tüvedes varieerub, on meningokokid, milles nende avaldumine on piisav, vastuvõtlikud vaktsiini toimele tekkinud antikehade

põhjustatud hävitamisele. Meningokoki antigeeni tüübi määramise süsteem (MATS, Meningococcal Antigen Typing System) loodi B-grupi meningokokibakteri erinevate tüvede antigeeniprofiilide seostamiseks tüvede hävitamisega seerumi bakteritsiidse analüüsi inimese komplemendi (hSBA) olemasolu korral. Uuring, mille käigus koguti 2007.–2008. aastal 5 Euroopa riigis umbes 1000 erinevat invasiivse B-grupi meningokoki isolaati, näitas, et olenevalt päritoluriigist oli 73–87% B-grupi meningokoki isolaatidest vaktsiini jaoks sobiv MATS-i antigeeni profiil. Leiti, et kokku 78% (95% usaldusvahemik alates 63–90%-st) ligikaudu 1000-st tüvest on potentsiaalselt vastuvõtlikud vaktsiini toimel tekkinud antikehade suhtes.

Kliiniline efektiivsus

Bexsero efektiivsust pole kliinilistes uuringutes hinnatud. Järeldusi vaktsiini efektiivsuse kohta on tehtud näidates seerumi bakteritsiidsete antikehade tundlikkust igale vaktsiini antigeenile (vt lõik „Immunogeensus”).

Immunogeensus

Seerumi bakteritsiidsete antikehade vastust iga vaktsiini antigeeni (NadA, fHbp, NHBA ja PorA P1,4) suhtes, hinnati neljast B-grupi meningokoki referentstüvest koosneva kogumi abil. Bakteritsiidseid antikehi mõõdeti nende tüvede suhtes seerumi bakteritsiidse analüüsi abil, kasutades komplemendi allikana inimseerumit (hSBA). Kõikidest vaktsineerimisplaanidest, mis kasutavad referentstüve NHBA suhtes, pole andmeid saadaval.

Enamik esmase immunogeensuse uuringutest olid randomiseeritud, kontrollitud, mitmekeskuselised kliinilised uuringud. Immunogeensust hinnati imikutel, lastel, noorukitel ja täiskasvanutel.

Immunogeensus imikutel ja lastel

Imikutel tehtud uuringutes manustati uuringus osalejatele kolm Bexsero annust, kui imikud olid kas 2-, 4- ja 6-kuused või 2-, 3- ja 4-kuused ning kordusannus teisel eluaastal, kui katsealused oli vähemalt 12-kuused. Neilt võeti seerumid enne vaktsineerimist, kuu aega pärast kolmandat vaktsineerimist (vt tabel 2) ja kuu aega pärast revaktsineerimist (vt tabel 3). Jätku-uuringus hinnati immuunreaktsiooni püsivust aasta pärast kordusannuse manustamist (vt tabel 3). Varem vaktsineerimata lastele manustati ka teisel eluaastal kaks annust, kusjuures antikehade püsivust mõõdeti ühe aasta möödudes teisest annusest (vt tabel 4). Immunogeensust kahe annuse järel on dokumenteeritud ka ühes teises uuringus, mis tehti imikutel, kes olid registreerimise ajal 6...8 kuu vanused (vt tabel 4).

Immunogeensus 2...6 kuu vanustel imikutel

Tabelis 2 on toodud kokkuvõtte immunogeensuse tulemustest kuu aega pärast kolme Bexsero annuse manustamist 2, 3, 4 ja 2, 4, 6 kuu vanustele imikutele. Bakteritsiidsete antikehade reaktsioonid olid kuu aega pärast kolmandat vaktsineerimist meningokoki referentstüvede suhtes kõrged, olles suunatud mõlema Bexsero vaktsineerimisplaaniga korral antigeenide fHbp, NadA ja PorA P1,4 vastu. Bakteritsiidsed reaktsioonid antigeeni NHBA suhtes olid kõrged ka 2, 4, 6 kuu plaani järgi vaktsineeritud imikutel, kuid 2, 3, 4 kuu plaani puhul osutus see antigeen vähem immunogeenseks. NHBA-antigeeni vähenenud immunogeensuse kliinilised tagajärjed selle plaani puhul pole teada.

Tabel 2. Seerumi bakteritsiidsete antikehade reaktsioonid kuu aega pärast Bexsero kolmanda annuse manustamist 2, 3, 4 või 2, 4, 6 kuu vanustele imikutele

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

* seropositiivne % = nende katsealuste protsent, kelle puhul hSBA \geq 1:5.

** GMT = geomeetriline keskmine tiiter.

Tabelis 3 on toodud kokkuvõtte bakteritsiidse antikeha püsivuse andmetest 8 kuud pärast 2, 3 ja 4 kuu vanuste imikute vaktsineerimist Bexseroga ning 6 kuud pärast 2, 4 ja 6 kuu vanuste imikute vaktsineerimist Bexseroga (revaktsineerimise-eelne ajapunkt), samuti revaktsineerimise andmetest pärast neljandat Bexsero annust, mis manustati 12 kuu vanuses. Tabelis 3 on toodud ka immuunreaktsiooni püsivus aasta pärast kordusannuse manustamist.

Tabel 3. Seerumi bakteritsiidsete antikehade reaktsioonid 12 kuu vanuste imikute revaktsineerimise järel pärast 2, 3 ja 4 või 2, 4 ja 6 kuu vanustele imikutele manustatud esmast vaktsiinide seeriat ja bakteritsiidse antikeha püsivus üks aasta pärast revaktsineerimist

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

* revaktsineerimise-eelne ajapunkt tähistab bakteritsiidse antikeha püsivust 8 kuud pärast 2, 3 ja 4 kuu vanuste imikute vaktsineerimist Bexseroga ning 6 kuud pärast 2, 4 ja 6 kuu vanuste imikute vaktsineerimist Bexseroga.

** seropositiivne % = nende katsealuste protsent, kelle puhul hSBA \geq 1:5.

*** GMT = geomeetriline keskmine tiiter.

Antikeha tiitrite langust reaktsioonil antigeenidele PorA P1.41:5. Tuvastatud pole selle kliinilist olulisust ega vajadust täiendavate revaktsineerimise annuste järele pikemaajalise kaitsva immuunsuse säilitamiseks.

Immunogeensus 6...11 kuu, 12...23 kuu ja 2...10 aasta vanustel lastel

Immunogeensus kahe annuse järel, mida manustati kahekuulise vahega 6...26 kuu vanustele lastele, on dokumenteeritud kolmes uuringus, mille tulemuste kokkuvõtte leiata tabelist 4. Seroreaktsiooni

määrad ja hSBA GMT-d olid iga vaktsiini antigeeni suhtes kõrged ning pärast kahe annuse manustamist 6...8 kuu vanustele imikutele ja 13...15 ning 24...26 kuu vanustele lastele sarnased. Tabelis 4 on toodud ka kokkuvõtte antikehade püsivuse andmetest aasta pärast kahe annuse manustamist 13...15 kuu vanustele lastele.

Tabel 4. Seerumi bakteritsiidsete antikehade reaktsioonid 6...8 kuu vanuste imikute ja 13...15 ning 24...26 kuu vanuste laste Bexseroga vaktsineerimise järel ja bakteritsiidse antikeha püsivus aasta pärast kahe annuse manustamist 13...15 kuu vanustele lastele

Antigeen		Vanusevahemik		
		6...11 kuu vanused	12...23 kuu vanused	2...10 aasta vanused
		Vanus vaktsineerimise ajal		
		6, 8 kuud*	13, 15 kuud	24, 26 kuud
fHbp	1 kuu pärast 2. annust seropositiivne %* (95% CI) hSBA GMT** (95% CI)	N=23 100% (85-100) 250 (173-361)	N=163 100% (98-100) 271 (237-310)	N=105 100% (97-100) 220 (186-261)
	12 kuud pärast 2. annust seropositiivne % (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=68 74% (61-83) 14 (9,4-20)	-
NadA	1 kuu pärast 2. annust seropositiivne % (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=23 100% (85-100) 534 (395-721)	N=164 100% (98-100) 599 (520-690)	N=103 99% (95-100) 455 (372-556)
	12 kuud pärast 2. annust seropositiivne % (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=68 97% (90-100) 70 (47-104)	-
PorA P1,4	1 kuu pärast 2. annust seropositiivne % (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=22 95% (77-100) 27 (21-36)	N=164 100% (98-100) 43 (38-49)	N=108 98% (93-100) 27 (23-32)
	12 kuud pärast 2. annust seropositiivne % (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=68 18% (9-29) 1,65 (1,2-2,28)	-
NHBA	1 kuu pärast 2. annust seropositiivne % (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=46 63% (48-77) 11 (7,07-16)	N=100 97% (91-99) 38 (32-45)
	12 kuud pärast 2. annust seropositiivne % (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=65 38% (27-51) 3,7 (2,15-6,35)	-

* seropositiivne % = nende katsealuste protsent, kelle puhul hSBA \geq 1:4 (vanusevahemikus 6...11 kuud) ning hSBA \geq 1:5 (vanusevahemikus 12...23 kuud ja 2.10 aastat).

** GMT = geomeetriline keskmine tiiter.

Kahes jätku-uuringus uuriti täiendavalt 67 lapsest koosnevat rühma (vastavalt N=36 ja N=29...31), keda vaktsineeriti Bexseroga 40...44 kuu vanuselt, ning täheldati hSBA tiitrite suurenemist nelja referentsantigeeni puhul. Seropositiivsete katsealuste protsent oli fHbp ja NadA puhul 100%, PorA P1,4 puhul 94% ja 90% ning NHBA puhul 89% ja 72%.

Immunogeensus noorukitel (alates 11-aastased) ja täiskasvanutel

Noorukitele manustati ühe-, kahe- või kuuekuulise intervalliga kaks Bexsero annust. Nende andmete kokkuvõtte on toodud tabelites 5 ja 6.

Täiskasvanutel tehtud uuringutes saadi andmed pärast kahe Bexsero annuse manustamist ühe- või kahekuulise intervalliga (vt tabel 7).

Ühe- või kahekuulise intervalliga manustatud kahe annuse vaksineerimisplaanid näitasid sarnaseid immuunreaktsioone nii täiskasvanutel kui ka noorukitel. Sarnaseid reaktsioone täheldati ka noorukitel, kellele manustati kuuekuulise intervalliga kaks Bexsero annust.

Tabel 5. Seerumi bakteritsiidsete antikehade reaktsioonid noorukitel kuu aega pärast kahte Bexsero annust, mida manustati vastavalt erinevatele kaht annust sisaldavatele plaanidele, ning bakteritsiidse antikeha püsivus 18–23 kuud pärast teise annuse manustamist

Antigeen		0,1 kuud	0,2 kuud	0,6 kuud
fHbp	1 kuu pärast 2. annust	N = 638	N = 319	N = 86
	seroposiitivne %* (95% CI)	100% (99–100)	100% (99–100)	100% (99–100)
	hSBA GMT** (95% CI)	210 (193–229)	234 (209–263)	218 (157–302)
	18–23 kuud pärast 2. annust	N = 102	N = 106	N = 49
	seroposiitivne % (95% CI)	82% (74–89)	81% (72–88)	84% (70–93)
	hSBA GMT (95% CI)	29 (20–42)	34 (24–49)	27 (16–45)
NadA	1 kuu pärast 2. annust	N = 639	N = 320	N = 86
	seroposiitivne % (95% CI)	100% (99–100)	99% (98–100)	99% (94–100)
	hSBA GMT (95% CI)	490 (455–528)	734 (653–825)	880 (675–1147)
	18–23 kuud pärast 2. annust	N = 102	N = 106	N = 49
	seroposiitivne % (95% CI)	93% (86–97)	95% (89–98)	94% (83–99)
	hSBA GMT (95% CI)	40 (30–54)	43 (33–58)	65 (43–98)
PorA P1.4	1 kuu pärast 2. annust	N = 639	N = 319	N = 86
	seroposiitivne % (95% CI)	100% (99–100)	100% (99–100)	100% (96–100)
	hSBA GMT (95% CI)	92 (84–102)	123 (107–142)	140 (101–195)
	18–23 kuud pärast 2. annust	N = 102	N = 106	N = 49
	seroposiitivne % (95% CI)	75% (65–83)	75% (66–83)	86% (73–94)
	hSBA GMT (95% CI)	17 (12–24)	19 (14–27)	27 (17–43)
NHBA	1 kuu pärast 2. annust	N = 46	N = 46	-
	seroposiitivne % (95% CI)	100% (92–100)	100% (92–100)	-
	hSBA GMT (95% CI)	99 (76–129)	107 (82–140)	-

* seroposiitivne % = nende katsealuste protsent, kelle puhul hSBA \geq 1:4.

** GMT = geomeetriline keskmine tiiter.

Noorukitega teostatud uuringus stratifitseeriti bakteritsiidseid reaktsioone pärast kahe Bexsero annuse manustamist hSBA algväärtuse järgi, mis oli väiksem kui 1:4, sellega võrdne või suurem kui 1:4. Tabelis 6 on toodud kokkuvõtte nende katsealuste seroreaktsiooni määradest ja protsentidest, kelle puhul suurenes hSBA tiiter kuu aega pärast teist Bexsero annust algväärtuse suhtes 4 korda. Bexseroga

vaktsineerimise järel olid protsentuaalselt suur osa katsealustest seropositiivsed ja saavutasid vaktsineerimisest olekust sõltumata hSBA tiitrite 4-kordse suurenemise.

Tabel 6. Nende noorukite protsent, kellel täheldati seroreaktsiooni ja bakteritsiidsete tiitrite vähemalt 4-kordset suurenemist kuu aega pärast kahte Bexsero annust, mida manustati vastavalt erinevatele kahte annust sisaldavatele plaanidele —stratifitseeritud vaktsineerimiseelsete tiitritega

Antigeen			0, 1 kuud	0, 2 kuud	0, 6 kuud
fHbp	seropositiivne %* pärast 2. annust (95% CI)	vaktsineerimiseelne tiiter <1:4	N = 369 100% (98–100)	N = 179 100% (98–100)	N = 55 100% (94–100)
		vaktsineerimiseelne tiiter ≥1:4	N = 269 100% (99–100)	N = 140 100% (97–100)	N = 31 100% (89–100)
	4-kordse suurenemise % pärast 2. annust (95% CI)	vaktsineerimiseelne tiiter <1:4	N = 369 100% (98–100)	N = 179 100% (98–100)	N = 55 100% (94–100)
		vaktsineerimiseelne tiiter ≥1:4	N = 268 90% (86–93)	N = 140 86% (80–92)	N = 31 90% (74–98)
NadA	seropositiivne % pärast 2. annust (95% CI)	vaktsineerimiseelne tiiter <1:4	N = 427 100% (99–100)	N = 211 99% (97–100)	N = 64 98% (92–100)
		vaktsineerimiseelne tiiter ≥1:4	N = 212 100% (98–100)	N = 109 100% (97–100)	N = 22 100% (85–100)
	4-kordse suurenemise % pärast 2. annust (95% CI)	vaktsineerimiseelne tiiter <1:4	N = 426 99% (98–100)	N = 211 99% (97–100)	N = 64 98% (92–100)
		vaktsineerimiseelne tiiter ≥1:4	N = 212 96% (93–98)	N = 109 95% (90–98)	N = 22 95% (77–100)
PorA P1.4	seropositiivne % pärast 2. annust (95% CI)	vaktsineerimiseelne tiiter <1:4	N = 427 100% (98–100)	N = 208 100% (98–100)	N = 64 100% (94–100)
		vaktsineerimiseelne tiiter ≥1:4	N = 212 100% (98–100)	N = 111 100% (97–100)	N = 22 100% (85–100)
	4-kordse suurenemise % pärast 2. annust (95% CI)	vaktsineerimiseelne tiiter <1:4	N=426 99% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)
		vaktsineerimiseelne tiiter ≥1:4	N = 211 81% (75–86)	N = 111 77% (68–84)	N = 22 82% (60–95)
NHBA	seropositiivne % pärast 2. annust (95% CI)	vaktsineerimiseelne tiiter <1:4	N = 2 100% (16–100)	N = 9 100% (66–100)	-
		vaktsineerimiseelne tiiter ≥1:4	N = 44 100% (92–100)	N = 37 100% (91–100)	-
	4-kordse suurenemise % pärast 2. annust (95% CI)	vaktsineerimiseelne tiiter <1:4	N = 2 100% (16–100)	N = 9 89% (52–100)	-
		vaktsineerimiseelne tiiter ≥1:4	N = 44 30% (17–45)	N = 37 19% (8–35)	-

* seropositiivne % = nende katsealuste protsent, kelle puhul hSBA ≥ 1:4.

Tabel 7. Seerumi bakteritsiidsete antikehade reaktsioonid täiskasvanutel pärast kahte Bexsero annust, mida manustati vastavalt erinevatele kahte annust sisaldavatele plaanidele

Antigeen		0, 1 kuud	0, 2 kuud
fHbp	1 kuu pärast 2. annust	N = 28	N = 46
	% seropositiivne* (95% CI)	100% (88–100)	100% (92–100)
	hSBA GMT** (95% CI)	100 (75–133)	93 (71–121)
NadA	1 kuu pärast 2. annust	N = 28	N = 46
	seropositiivne % (95% CI)	100% (88–100)	100% (92–100)
	hSBA GMT (95% CI)	566 (338–948)	144 (108–193)
PorA P1.4	1 kuu pärast 2. annust	N = 28	N = 46
	seropositiivne % (95% CI)	96% (82–100)	91% (79–98)
	hSBA GMT (95% CI)	47 (30–75)	32 (21–48)

* seropositiivne % = nende katsealuste protsent, kelle puhul hSBA \geq 1:4.

** GMT = geomeetriline keskmine tiiter.

Seerumi bakteritsiidset reaktsiooni NHBA antigeenile ei ole hinnatud.

Immunogeensus patsientide erirühmades

Komplemendi puudulikkuse, asplenia või põrna düsfunktsiooniga lapsed ja noorukid

III faasi kliinilises uuringus said 2...17 aasta vanused lapsed ja noorukid, kellel esines komplemendi puudulikkus (40) koos asplenia või põrna düsfunktsiooniga (107), ning sobivas vanuses terved isikud (85) kahekuulise vahega kaks Bexsero annust. 1 kuu pärast kahest annusest koosnevat vaktsinatsioonikuuri oli komplemendi puudulikkuse ja asplenia või põrna düsfunktsiooniga isikute protsent, kellel hSBA oli \geq 1:5, vastavalt 87% ja 97% antigeen fHbp, 95% ja 100% antigeen NadA, 68% ja 86% antigeen PorA P1.4, 73% ja 94% antigeen NHBA puhul, mis näitab immuunvastust nendel nõrgenenud immuunsusega isikutel. Tervete isikute protsent, kellel hSBA oli \geq 1:5, oli 98% antigeen fHbp, 99% antigeen NadA, 83% antigeen PorA P1.4 ja 99% antigeen NHBA puhul.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada laste ühel või mitmel alarühmal Bexseroga läbi viidud uuringute tulemused *Neisseria meningitidis* e B-grupi põhjustatud meningokokilise haiguse preventiooni kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ei ole kohaldatav.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid

Histidiin
Sahharoos
Süstevesi

Teavet adsorbendi kohta vt lõik 2.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,5 ml suspensiooni kolvi (I tüüpi bromobutüülkummist) ja kaitsekorgiga (I või II tüüpi kummist) nõeltega või nõelteta süstlis (I tüüpi klaasist).

Pakendis on 1 süstel või 10 süstlit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Säilitamisel võib suspensiooni sisaldavas süstlis täheldada peent valkjat sadet.

Raputage süstlit enne kasutamist hoolikalt, et moodustuks homogeenne suspensioon.

Vaktsiini tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida veendumaks, et selles ei esine nähtavaid osakesi ja selle värv pole muutunud. Kui märkate vaktsiinis võõrkehi ja/või muutusi selle väljanägemises, ärge manustage vaktsiini. Kui pakendis on kaks erineva suurusega nõela, valige sobiv nõel, et tagada intramuskulaarne manustamine.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14. jaanuar 2013

Müügiloa uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

PP/KK/AAAA

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

**A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA JA RAVIMIPARTII
KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Biooloogiliste toimeainete tootjate nimi ja aadress (NHBA, NadA, fHbp):

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Austria

Biooloogilise toimeaine tootjate nimi ja aadress (OMV):

GSK Vaccines S.r.l.
Bellaria –Rosia
IT-53018 Sovicille-Siena
Itaalia

GSK Vaccines S.r.l.,
Via Fiorentina, 1
IT-53100 Siena
Itaalia

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

GSK Vaccines S.r.l.
Bellaria-Rosia
IT-53018 Sovicille-Siena
Itaalia

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

- **Ravimipartii ametlik kasutamiseks vabastamine**

Vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 114 toimub ravimipartii ametlik kasutamiseks vabastamine riikliku laboratooriumi või selleks eesmärgiks määratud laboratooriumi poolt.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA
PIIRANGUD**

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toiminguid ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bexsero süstesuspensioon süstlis
B-grupi meningokoki vaktsiin (rDNA, komponent, adsorbeeritud)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

0,5 ml annus sisaldab:

rekombinantne B-grupi <i>Neisseria meningitidis</i> 'e NHBA-/NadA-/fHbp-fusioonvalke	50/50/50 mikrogrammi
välismembraani vesiikuleid (OMV, outer membrane vesicles) B-grupi <i>Neisseria meningitidis</i> 'e tüvest NZ98/254, mõõdetuna poriini (PorA P1,4) sisaldavate valkude koguhulgana	25 mikrogrammi

Adsorbeeritud alumiiniumhüdroksiidile (0,5 mg Al³⁺).

3. ABIAINED

Abiained: naatriumkloriid, histidiin, sahharoos, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstesuspensioon (0,5 ml)

1 nõeltega süstel, mis sisaldab 0,5 ml suspensiooni

1 nõelata süstel, mis sisaldab 0,5 ml suspensiooni

10 nõelaga süstlit, millest igas sisaldub 0,5 ml suspensiooni

10 nõelata süstlit, millest igas sisaldub 0,5 ml suspensiooni

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult intramuskulaarseks kasutamiseks.

Enne kasutamist hoolikalt raputada.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Bexsero süstesuspensioon
B-grupi meningokoki vaktsiin
Intramuskulaarne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 annus (0,5 ml)

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Bexsero süstesuspensioon süstlis

B-grupi meningokoki vaktsiin (rDNA, komponent, adsorbeeritud)

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi teile või teie lapsele manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile ja teie lapsele vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Vaktsiin on välja kirjutatud üksnes teile või teie lapsele.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord:

1. Mis ravim on Bexsero ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Bexsero teile või teie lapsele manustamist
3. Kuidas Bexserot kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Bexserot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on BEXSERO ja milleks seda kasutatakse

Bexsero on B-grupi meningokoki vaktsiin.

Bexsero sisaldab nelja erinevat B-grupi *Neisseria meningitidis*'e bakteri pinnalt pärinevat komponenti.

Bexserot manustatakse 2 kuu vanustele ja vanematele isikutele kaitseks haiguse eest, mida põhjustavad B-grupi *Neisseria meningitidis*'e bakterid. Need bakterid võivad põhjustada tõsiseid ja mõnikord eluohtlikke infektsioone, nagu meningiit (ajukelme ja seljaaju põletik) ning sepsis (veremürgitus).

Vaktsiin toimib stimuleerides vaksineeritud inimese keha loomulikku kaitsesüsteemi. Selle tulemusena kujuneb välja kaitse haiguse vastu.

2. Mida on vaja teada enne BEXSERO teile või teie lapsele manustamist

Ärge kasutage Bexserot:

- kui teie või teie laps on toimeainete või selle vaktsiini mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Rääkige enne Bexsero teile või teie lapsele manustamist arsti või meditsiiniõega, kui teil või teie lapsel on:

- tõsine infektsioon koos kõrge palavikuga. Sellisel juhul lükatakse vaksineerimine edasi. Mõne väiksema infektsiooni, näiteks külmetuse korral ei pea vaksineerimist edasi lükkama, aga pidage esmalt nõu arsti või meditsiiniõega.

- hemofiilia või mõni muu probleem, mille tõttu ei pruugi veri korralikult hüübida, näiteks verevedeldajate (antikoagulantide) kasutamine. Pidage esmalt nõu arsti või meditsiiniõega.
- kui teie laps sündis enneaegsena (28. rasedusnädalal või enne seda) ja eriti kui tal esines hingamisraskusi, palun rääkige sellest oma arstile. Nendel imikutel võib esimesel kolmel päeval pärast vaksineerimist sagedamini esineda lühiajalist hingamisseiskust või ebakorrapärasust hingamist ning nad võivad vajada erilist jälgimist.
- allergia antibiootikumi kanamütsiini vastu. Võimalik kanamütsiinitase vaktsiinis on madal. Kui teie või teie laps võite olla kanamütsiini suhtes allergilised, pidage esmalt nõu arsti või meditsiiniõega.

Nõelaga süstimise tõttu võib tekkida minestus, minestustunne või muu stressiga seotud reaktsioon. Öelge arstile või meditsiiniõele, kui teil on varem selliseid reaktsioone esinenud.

Öelge arstile või meditsiiniõele, kui teil või teie lapsel on lateksiallergia. Süstlaotsa kork võib sisaldada looduslikku kummilateksit. Allergilise reaktsiooni tekkeoht on väga väike, kuid arst või meditsiiniõde peab olema teadlik allergiast, kui ta otsustab, kas teile või teie lapsele tuleks manustada Bexserot.

Bexsero kasutamise kohta üle 50-aastastel andmed puuduvad. Bexsero kasutamise kohta krooniliste meditsiiniliste seisundite või nõrgenenud immuunsusega patsientidel on andmeid piiratud hulgal. Kui teie lapsel on nõrgenenud immuunsus (nt immuunsüsteemi pärssivate ravimite kasutamise, HIV-infektsiooni või keha loomuliku kaitsevõime pärilike defektide tõttu), siis on võimalik, et Bexsero efektiivsus võib olla vähenenud.

Nagu iga vaktsiini puhul, ei pruugi Bexsero kõiki vaksineerituid täielikult kaitsta.

Muud ravimid ja Bexsero

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui teie või teie laps võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid või teile on hiljuti manustatud mõnda muud vaktsiini.

Bexserot võib manustada samaaegselt järgmiste vaktsiinikomponentidega: difteeria, teetanus, läkakõha, B-tüüpi *Haemophilus influenzae*, poliomüeliit, B-hepatiit, pneumokokk, leetrid, mumps, punetised, tuulerõuged ja meningokokk C. Lisateabe saamiseks pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Muude vaktsiinidega samaaegsel süstimisel tuleb Bexserot manustada teiste süstekohtade kaudu.

Arst või meditsiiniõde võib paluda teil Bexsero manustamise ajal ja pärast seda anda lapsele palavikku alandavaid ravimeid. See aitab mõningaid Bexsero kõrvaltoimeid vähendada.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne Bexsero manustamist nõu arstiga. Arst võib sellele vaatamata soovitada teile Bexserot manustada, kui teil on oht puutuda kokku meningokokilise infektsiooniga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Bexserol ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Samas võivad mõned lõigus 4 „Võimalikud kõrvaltoimed” nimetatud kõrvaltoimed ajutiselt mõjutada autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

Bexsero sisaldab naatriumkloriidi

See ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumit (23 mg) annuse kohta, s.t on praktiliselt naatriumivaba.

3. Kuidas BEXSEROT kasutada

Bexserot (0,5 ml) manustab teile või teie lapsele arst või meditsiiniõde. See süstitakse lihasesse, imikute puhul tavaliselt reide ning laste, noorukite ja täiskasvanute puhul õlavarde.

Tuleks kindlasti järgida arsti või meditsiiniõe juhiseid, et teie või teie laps saaksite kõik vajalikud süstid.

2...5-kuused imikud

Teie laps peaks saama kolm esialgset vaktsiinisüsti ja seejärel neljanda süsti (kordusvaktsiini).

- Esimene süst tuleks teha 2 kuu vanuselt.
- Süstide vahele peaks jääma vähemalt 1 kuu.
- Neljas süst (kordusvaktsiin) manustatakse 12...15-kuusele lapsele. Hilinemise korral ei tohi kordusannust manustada hiljem kui 24 kuu pärast.

6...11-kuused imikud

6...11-kuused vaktsineerimata imikud peaksid saama kaks süsti ja seejärel kolmanda süsti (kordusvaktsiini).

- Süstide vahele peaks jääma vähemalt 2 kuud.
- Kolmas süst (kordusvaktsiin) tehakse teisel eluaastal pärast vähemalt 2 kuu möödumist teisest süstist.

12...23-kuused lapsed

12...23-kuused lapsed peaksid saama kaks süsti, millele järgneb kolmas süst (kordusvaktsiin).

- Süstide vahele peaks jääma vähemalt 2 kuud.
- Kolmas süst (kordusvaktsiin) manustatakse 12...23 kuud pärast teist süsti.

2...10-aastased lapsed

2...10-aastased lapsed peaksid saama kaks süsti.

- Süstide vahele peaks jääma vähemalt 2 kuud.

Noorukid (alates 11-aastased) ja täiskasvanud

Noorukid (alates 11-aastased) ja täiskasvanud peaksid saama kaks süsti.

- Süstide vahele peaks jääma vähemalt 1 kuu.

Üle 50-aastased täiskasvanud

Üle 50-aastastel täiskasvanutel kasutamise kohta andmed puuduvad. Küsige oma arstilt, kas teile oleks kasulik manustada Bexserot.

Kui teil on Bexsero kohta lisaküsimusi, pidage nõu arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik vaktsiinid, võib ka see vaktsiin põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Bexsero manustamisel teile või teie lapsele võivad teil või teie lapsel (teatatud kõikides vanuserühmades) väga sageli (võib mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st) tekkida järgmised kõrvaltoimed:

- valu/hellus süstekohas, nahapunetus süstekohas, naha paistetused ja naha kõvastumine süstekohas.

Pärast vaktsiini manustamist võivad esineda ka järgmised kõrvaltoimed.

Imikud ja lapsed (kuni 10-aastased)

Väga sage (need võivad mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st)

- palavik (≥ 38 °C)
- isutus
- süstekoha hellus või ebamugavustunne süstekohas (sh tõsine süstekoha hellus, mille tagajärjel hakkab laps nutma, kui süsti saanud jäset liigutada)
- valu liigestes
- nahalööve (12...23-kuustel lastel) (pärast revaktsineerimist esineb aeg-ajalt)
- unisus
- ärrituvus
- ebatavaline nutmine
- oksendamine
- kõhulahtisus
- peavalu

Sage (need võivad mõjutada kuni 1 inimest 10-st)

- nahalööve (imikutel ja 2...10-aastastel lastel)

Aeg-ajalt (need võivad mõjutada kuni 1 inimest 100-st)

- kõrge palavik (≥ 40 °C)
- krambid (sh palavikukrambid)
- oksendamine (pärast revaktsineerimist)
- naha kuivus
- kahvatus (pärast revaktsineerimist esineb harva)

Harv (need võivad mõjutada kuni 1 inimest 1000-st)

- Kawasaki haigus, mille sümptomid on üle viie päeva kestev palavik ning koos sellega kehatüvel esinev nahalööve, millele mõnikord järgneb kätel ja sõrmedel oleva naha mahakoorumine, paistes lümfisõlmed kaelal, silmade, huulte, kurgu ja keele punetus
- sügelev lööve, nahalööve

Noorukid (alates 11-aastased) ja täiskasvanud

Väga sage (need võivad mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st)

- valu süstekohas, mis takistab igapäevaste toimingute tegemist
- lihas- ja liigesvalu
- iiveldus
- üldine halb enesetunne
- peavalu

Turustamisaegse kasutamise ajal teatatud kõrvaltoimete hulka kuuluvad järgmised.

Allergilised reaktsioonid, mille hulka võivad kuuluda huulte, suu, kõri tugev turse (võib põhjustada neelamisraskusi), hingamisraskused koos viliseva hingamisega või kõhaga, lööve, teadvusekaotus ja väga madal vererõhk.

Kollaps (järsku tekkiv lihaskõvumus), tavalisest aeglasem reageerimine või teadvuse kaotus ning kahvatu või sinakat värvi nahk väikelastel.

Minestustunne või minestamine.

Palavik (noorukid alates 11 aasta vanusest ja täiskasvanud).

Süstekoha reaktsioonid, näiteks vaktsineerimiseks kasutatud jäseme laialdane turse, villid süstekohas või selle ümbruses ning kõva tükk süstekohas (mis võib püsida kauem kui üks kuu).

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada

riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas BEXSEROT säilitada

Hoidke seda vaktsiini laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda vaktsiini pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „Kõlblik kuni”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige arstilt või meditsiiniõelt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Bexsero sisaldab

Üks annus (0,5 ml) sisaldab:

Toimeained:

rekombinantne B-grupi <i>Neisseria meningitidis</i> 'e NHBA-fusioonvalk ^{1, 2, 3}	50 mikrogrammi
rekombinantne B-grupi <i>Neisseria meningitidis</i> 'e NadA-valk ^{1, 2, 3}	50 mikrogrammi
rekombinantne B-grupi <i>Neisseria meningitidis</i> 'e fHbp-fusioonvalk ^{1, 2, 3}	50 mikrogrammi
välismembraani vesiikulid (OMV, outer membrane vesicles) B-grupi <i>Neisseria meningitidis</i> 'e tüvest NZ98/254, mõõdetuna poriini (PorA P1,4 ²) sisaldavate valkude koguhulgana	25 mikrogrammi

¹ toodetud *E. coli* rakkudes rekombinantse DNA-tehnoloogia abil.

² adsorbeeritud alumiiniumhüdrosiidile (0,5 mg Al³⁺).

³ NHBA (*Neisseria* hepariini siduv antigeen), NadA (neisseriaalne adhesiin A), fHbp (faktor H-d siduv valk)

Teised koostisosad:

naatriumkloriid, histidiin, sahharoos ja süstevesi (lisateavet naatriumi ja lateksi kohta vt lõik 2).

Kuidas Bexsero välja näeb ja pakendi sisu

Bexsero on süstesuspensioon nõeltega või nõelteta süstlis (I tüüpi klaasist), mis on suletud kolviga (I tüüpi bromobutüülkummist) ja kaitsva korgiga (I või II tüüpi kummist).

Pakendis on 1 süstel või 10 süstlit.

Suspensioon on valge poolläbipaistev vedelik.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja:

GSK Vaccines S.r.l.
Via Fiorentina 1
53100 Siena
Itaalia

Tootja:

GSK Vaccines S.r.l.
Bellaria-Rosia
53018 Sovicille (Siena)
Italia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: +370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 2 22 00 11 11
cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36-1-2255300

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0)89 36044 8701
de.impfservice@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 69 38 100
nlinfo@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: +372 667 6900
estonia@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 1 970 75-0
at.info@gsk.com

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (22) 576 9000

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Portugal

GlaxoSmithKline - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel.: + 385 (0)1 6051999

România

GlaxoSmithKline (GSK) SRL
Tel: +40 (0)21 3028 208

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 495 5000

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: +39 04 59 21 81 11

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)808 100 9997
customercontactuk@gsk.com

Infoleht on viimati uuendatud KK/AAAA

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Säilitamisel võib suspensiooni sisaldavas süstlis täheldada peent valkjat sadet.

Raputage süstlit enne kasutamist hoolikalt, et moodustuks homogeenne suspensioon.

Vaktsiini tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida veendumaks, et selles ei esine nähtavaid osakesi ja selle värv pole muutunud. Kui märkate vaktsiinis võõrkehi ja/või muutusi selle väljanägemises, ärge manustage vaktsiini. Kui pakendis on kaks erineva suurusega nõela, valige sobiv nõel, et tagada intramuskulaarne manustamine.

Mitte hoida sügavkülmas.

Bexserot ei tohi samas süstlas teiste vaktsiinidega segada.

Kui teiste vaktsiinidega koos kasutamine on vajalik, tuleb vaktsiinid manustada erinevate süstekohtade kaudu.

Tuleb olla ettevaatlik veendumaks, et vaktsiini süstitakse ainult intramuskulaarselt.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.